# Zur Resorption von Ethambutol und Rifampicin bei experimentell verändertem Magensaft-pH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Schuler

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0033

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
Direktor: Herr Professor Blaha

# Zur Resorption von Ethambutol und Rifampicin bei experimentell verändertem Magensaft-pH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Schuler
aus München
1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.79

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

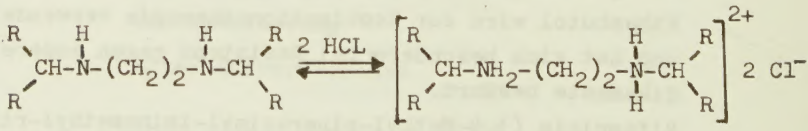

| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Methodik | 4 |
| 2.1. | Material und Abkürzungen | 4 |
| 2.1.1. | Material zur Ethambutol-bestimmung | 4 |
| 2.1.2. | Material zur Rifampicin-bestimmung | 5 |
| 2.1.3. | Abkürzungen | 6 |
| 2.2 | Bestimmungsmethoden | 6 |
| 2.2.1. | Aufarbeitung der Blutproben | 6 |
| 2.2.2. | Ethambutolbestimmung | 6 |
| 2.2.3. | Rifampicinbestimmung | 13 |
| 2.3. | Die Patienten und ihre wichtigsten Daten | 20 |
| 2.4 | Versuchsplanung | 21 |
| 3. | Ergebnisse und Diskussion | 23 |
| 3.1.1. | Meßdaten | 23 |
| | Tabellarische Darstellung | 24 |
| | Graphische Darstellung | 28 |
| 3.1.2. | Mittelwertkurven | 39 |
| | Tabellarische Darstellung | 39 |
| | Graphische Darstellung | 41 |

| | | |
|---|---|---|
| 3.2. | Diskussion der Blutspiegel ohne Modellannahme | 44 |
| 3.2.1. | Ethambutolkurven | 44 |
| 3.2.2. | Rifampicinkurven | 46 |
| 3.3. | Diskussion der Blutspiegel anhand pharmakokinetischer Modelle | 47 |
| 3.3.1.1. | Das Bateman-Modell | 47 |
| 3.3.1.2. | Anwendung des Bateman-Modells | 49 |
| 3.3.1.3. | Darstellung der Blutspiegelkurven in halblogarithmischem Maßstab | 50 |
| 3.3.1.4. | Das 3-Kompartimentmodell | 61 |
| 3.3.1.5. | Eliminationshalbwertszeiten | 62 |
| 3.3.2. | Rekonstruktion der Invasionsgeraden | 66 |
| 3.4. | Therapeutische Anwendung | 71 |
| 3.4.1. | Wirksame Exposition | 71 |
| 3.4.2. | Minimale effektive Hemmkonzentration | 71 |
| 4. | Zusammenfassung | 73 |
| 5. | Literaturverzeichnis | 76 |

## 1. Einleitung

Als günstigste Kombination zur Behandlung der Tuberkulose wird heute die Kombination Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol angesehen. Es liegen Ergebnisse vor, die nach einer Behandlung von 4 Monaten in 100% der Fälle negative Sputum-Kulturen zeigen. (Thibier, Lepeuple, Vivien et Grosset, 1962). Nach den ersten Ergebnissen einer Kurzzeit-Behandlung mit dieser Kombination kann man annehmen, daß eine Behandlungsdauer von einem Jahr ausreicht und die klassische 18-Monate-Therapie ersetzen könnte (Thibier, Vivien et Marguerie, 1974). Ethambutol ist ein tuberkulostatisch wirkendes Derivat des Äthylendiamins. Es dringt durch Diffusion in die Mykobakterien ein und wird von den Zellen gebunden. Durch die Einwirkung von Ethambutol auf die RNS-Synthese sistiert die Zellteilung und die Zelle verliert ihre Lebensfähigkeit (Forbes et al., 1964, 1965). Ethambutol wird gut resorbiert und hauptsächlich renal ausgeschieden. Die maximalen Serumspiegel nach oraler Gabe sind nach etwa 2 Stunden erreicht und betragen bei einer Tagesdosis von 25 mg pro kg Körpergewicht durchschnittlich 5 mcg/ml. Nach 24 Stunden liegen die Serumkonzentrationen unter 10% des jeweiligen Spitzenwertes (Place und Thomas, 1963). Ethambutol wird zur Kombinationstherapie verwendet und hat sich besonders bei Resistenz gegen andere Medikamente bewährt.
Rifampicin (3-4-Methyl-piperazinyl-iminomethyl-rifamycin-SV) übt eine deutliche bactericide Wirkung auf Mykobakterium tuberkulosis in der logarithmischen

Wachstumsphase aus und wirkt, wenn auch geringer, bactericid gegen ruhende Zellen von M. tuberkulosis. Es besteht keine Kreuzresistenz von Rifampicin mit anderen Tuberkulosemitteln (Pallanza et al., 1967).
Rifampicin ist ebenfalls per os gut wirksam und wird in Tagesdosen von 450 - 600 mg einmal täglich verabreicht. Die Serum-Maximalkonzentrationen werden nach etwa 2 Stunden erreicht und liegen bei 6 - 9 mcg/ml (Furesz et al., 1967). Das Antibiotikum wird zum größten Teil mit der Galle ausgeschieden. Bactericide Konzentrationen werden jedoch auch im Urin gefunden.
Tuberkulosemittel werden häufig gemeinsam mit Antacida verabreicht, da Magendarmstörungen bei ihrer Verwendung vorkommen können.
Da hierdurch eine Veränderung des Magensaft-pHs zu erwarten ist, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob unterschiedliche Magensaft-pH-Werte die Resorption von Ethambutol und Rifampicin beeinflussen. Die chemische Struktur des Ethambutol deutet auf diese Möglichkeit hin. Je nach der Wasserstoffjonenkonzentration (pH-Wert) ändert sich die Ladung an den beiden Stickstoffatomen
( $pK_{N1}$ : 9,6 , $pK_{N2}$ : 6,6 ) nach folgender Gleichung:




Da bei saurem Magensaft-pH das Gleichgewicht der obigen Reaktion nach rechts verschoben ist und

polare Verbindungen erfahrungsgemäß schlechter resorbiert werden, ist eine unterschiedliche Resorption in Abhängigkeit vom pH-Wert anzunehmen.

Das mehr zyklisch strukturierte Rifampicin besitzt keine freien Bindungsstellen für Protonen. Die Polarität des Moleküls ist deshalb unabhängig vom pH-Wert, eine unterschiedliche Resorption je nach pH-Wert ist somit nicht zu erwarten.

Um die Resorption der Substanzen Ethambutol und Rifampicin bei unterschiedlichen pH-Werten des Magensaftes zu testen, werden die Medikamente in dieser Untersuchung entweder allein oder zusammen mit einem Antacidum oder mit Zitronensaft verabreicht. Die unterschiedlichen Verabreichungsarten der Tuberkulosemittel erfolgen immer an jeweils einer Person. Das hat folgenden Vorteil:
Da die interindividuelle Streuung der Blutspiegel sehr groß ist, müßte man, um eine unterschiedliche Resorption im interindividuellen Vergleich nachzuweisen, die Untersuchungen an einem sehr großen Kollektiv vornehmen. Im intraindividuellen Vergleich dagegen, bei dem der Magensaft-pH-Wert an einem Patienten variiert wird, sind die übrigen Parameter, die die Resorption beeinflussen, weitgehend konstant; eventuelle Unterschiede der Resorption lassen sich also mit verschiedenen pH-Werten begründen. Dadurch wird die Aussagefähigkeit der Untersuchung erheblich gesteigert, die Zahl der nötigen Patienten verringert.
In der vorliegenden Studie werden also die Resorptionsverläufe von Ethambutol und Rifampicin nach oraler Verabreichung in ihrer Abhängigkeit vom Magensaft-pH untersucht.

## 2. Methodik der mikrobiologischen Blutspiegelbestimmung

### 2.1 Material und Abkürzungen

#### 2.1.1 Material zur Ethambutolbestimmung:

Nährboden - Zusammensetzung:

| | |
|---|---|
| Eisen-Ammoniumzitrat | 0,05 g |
| Dikaliumhydrogenphosphat | 0,50 g |
| Magnesiumsulfat | 0,50 g |
| Zitronensäure | 2,00 g |
| Asparagin | 4,00 g |
| Bacto-Agar (Difco) | 20,00 g |
| Glyzerin | 40,00 g |
| Tween 80 | 2,00 ml |
| Aqua dest. ad | 1000,00 ml |

Impfmaterial: Difco Antibiotic Medium 3 (0243-01)

Zusammensetzung:

| | |
|---|---|
| Bacto-Beef-Extract | 1,50 g |
| Bacto-Yeast-Extract | 1,50 g |
| Bacto-Peptone | 5,0 g |
| Bacto-Dextrose | 1,0 g |
| Sodium Chloride | 3,5 g |
| Dipotassium Phosphate | 3,68 g |
| Monopotassium Phosphate | 1,32 g |

Ethambutol-dihydrochlorid als Referenzsubstanz

Testkeim: Mycobacterium smegmatis ATCC 607

Glasplatten (300 x 400 mm)
Metallrahmen (220 x 320 mm)

2.1.2. Material zur mikrobiologischen Rifampicinbestimmung

Nährböden

Difco Antibioticmedium 1 Ansatz: 30g/1000 ml $H_2O$
Bacto-Penassay Seed Agar Dehydrated

| Zusammensetzung: | | |
|---|---|---|
| | Bacto-Beef-Extract | 1,5 g/l |
| | Bacto-Yeast-Extract | 3 g/l |
| | Bacto-Casitone | 4 g/l |
| | Bacto-Peptone | 6 g/l |
| | Bacto-Dextrose | 1 g/l |
| | Bacto-Agar | 15 g/l |
| | pH von 6,6 bei 25° C | |

Difco Antibiotic medium 3 Ansatz: 17,5 g/l $H_2O$
Bacto-Penassay Broth

| Zusammensetzung: | | |
|---|---|---|
| | Bacto-Beef Extract | 1,5 g/l |
| | Bacto-Yeast-Extract | 1,5 g/l |
| | Bacto-Peptone | 5 g/l |
| | Bacto-Dextrose | 1 g/l |
| | NaCl | 3,5 g/l |
| | $K_2HPO_4$ | 3,68g/l |
| | pH von 7,0 bei 25° C | |
| | $KH_2PO_4$ | 1,32 g/l |

Phosphatpufferlösung:

Lösung A: 4,539g $KH_2PO_4$ in 500ml sterilem $H_2O$
Lösung B: 5,938g $Na_2HPO_4$ in 500ml sterilem $H_2O$

| Zusammensetzung: | | |
|---|---|---|
| | Lösung A: | 19,2 ml |
| | Lösung B: | 80,8 ml |

Der Puffer hat einen pH-Wert von 8,5 und ist bei 4° C haltbar.

Testkeim: Sarcina lutea (ATCC 9341)

Petrischalen: 14,5 cm Durchmesser Plastic (steril)

2.1.3. Abkürzungen

| | |
|---|---|
| EMB | Ethambutol |
| RMP | Rifampicin |
| KG | Körpergewicht |
| HWZ | Halbwertszeit |
| AUC | area under the curve, Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve |
| mcg | Mikrogramm |
| mcl | Mikroliter |
| $C_{max}$ | Maximalkonzentration |
| T | Zeit |
| $T_h$ | Stundenwert |
| h | Stunde |

2.2 Bestimmungsmethoden

2.2.1. Aufarbeitung der Blutproben

Die Blutproben wurden mit 4ml-Monovetten (mit Heparingranula) abgenommen. Es wurde darauf geachtet, daß keine Hämolyse eintrat. Die Proben wurden abzentrifugiert und das Serum bis zur Analyse bei -20° C eingefroren. Frühere Untersuchungen (Benkert, 1973) hatten ergeben, daß Einfrieren unter diesen Bedingungen die Serumkonzentrationen von EMB und RMP nicht verändert.

2.2.2. EMB-Bestimmung:

Zur quantitativen Bestimmung von EMB diente eine modifizierte von J.P. Thomas und E. Pelcak (Bruckschen, 1970) beschriebene Methode mit dem Teststamm Mykobak-

terium smegmatis ATCC 607. Ein modifizierter Sautonnährboden diente sowohl zur Erhaltung der Stammkultur als auch für die Versuchskulturen.
Mit 10N NaOH wird der pH-Wert des Nährbodens auf 7,0 ± 0,2 eingestellt und anschließend im Autoklaven 25 Minuten bei 121° erhitzt.

Stammkultur: Die Stammkultur wird auf den obigen Nährboden (als Schrägagar) in zweiwöchigem Abstand überimpft, 48 Stunden bei 37° C bebrütet und anschließend bei 4° C aufbewahrt.

Impfmaterial:

In Abänderung des von Thomas und Pelcak angegebenen Mediums wurde das Difco Antibiotic Medium 3 (0243-01) verwendet. Der pH wird mit 1 N NaOH oder 1 N H,Cl (auf 7 ± 0,2 eingestellt und wie oben) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Medium mit einer Platinöse beimpft und auf einem Schüttler 48 Stunden bebrütet. Die Kultur kann dann bei 4° C aufbewahrt werden und ist 3 Wochen ohne Wirkungsverlust verwendbar.

Vorbereiten der Testplatten:

Genau 150 ml Nährboden werden bei 57° C mit 0,2 ml der Bakteriensuspension (Impfmaterial) beimpft und sofort nach leichtem Umschütteln auf eine Glasplatte in einem Metallrahmen ausgegossen (siehe Abb. S. 9). Mit einer an das Laborvakuum angeschlossenen Stanze werden nach Verfestigen des Agars durch eine durchsichtige Kunststoffschablone hindurch insgesamt 24 Löcher in gleichmäßigen Abständen gestanzt. Das Lochvolumen ist so bemessen, daß genau 0,1 ml einer zu bestimmenden Probelösung mit einer Eppendorfpipette

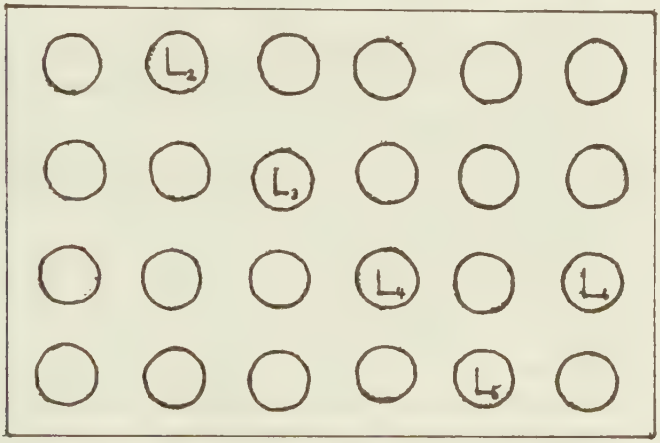
hineinpipettiert werden können. Der Metallrahmen wird mit einer weiteren Glasplatte abgedeckt und bis zur Auswertung 48 Stunden bei 37° C bebrütet. Zur Auswertung werden die Hemmhofdurchmesser ausgemessen und die ermittelten Werte in halblogarithmischem Maßstab gegen die Konzentration (mcg EMB / ml Plasma) aufgetragen.

Eichkurve

Zur Ermittlung einer Standardkurve wird eine wäßrige EMB-Stammlösung hergestellt. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß 100 mg EMB-Dihydrochlorid genau 73,7mg freiem EMB entsprechen.
Es werden daher 27,1 mg EMB-Dihydrochlorid ad. 200 ml Aqua dest. gelöst.
Von dieser Lösung werden 8 ml mit Aqua dest. ad. 25ml aufgefüllt. Diese Stammlösung enthält nun 32 mcg freies EMB pro ml. Die Lösung ist unbegrenzt haltbar. Zur Herstellung der verschiedenen Standardkonzentrationen werden 2,5 ml der Stammlösung mit 2,5 ml Medikament-freiem Humanplasma verdünnt. Durch weiterverdünnen der neuen Konzentration mit jeweils 2 ml Humanplasma nach folgendem Schema erhält man die einzelnen Standardkonzentrationen.

1 : 2,5 ml Stammlösung + 2,5 ml Humanplasma : 16 mcg/ml
$L_2$ : 2,0 ml Lösung 1 + 2,0 ml Humanplasma : 8 mcg/ml
$L_3$ : 2,0 ml Lösung 2 + 2,0 ml Humanplasma : 4 mcg/ml
$L_4$ : 2,0 ml Lösung 3 + 2,0 ml Humanplasma : 2 mcg/ml
$L_5$ : 2,0 ml Lösung 4 + 2,0 ml Humanplasma : 1 mcg/ml
$L_6$ : 2,0 ml Lösung 5 + 2,0 ml Humanplasma :0,5 mcg/ml

Die Standardlösungen werden bei - 20° C eingefroren. Durch den Einfrierungsprozeß ist, wie vorhergehende Versuche ergeben haben, kein Aktivitätsverlust von EMB zu erwarten (Benkert, 1973).
Die Standardlösungen werden zufällig auf die einzelnen Stanzlöcher verteilt, wie aus folgendem Schema ersichtlich ist.




Von jedem Patienten werden, wie später noch genauer erläutert, 18 verschiedene Serumproben untersucht. Diese Seren werden in die restlichen der 24 Löcher auf der Nährbodenplatte pipettiert. Auf einer Platte befinden sich also sämtliche Serumproben eines Patienten zusammen mit den Standardlösungen $L_2$ - $L_6$.
Zur Ermittlung einer Eichgeraden werden die Standardkonzentrationen (Abszisse, logarithmischer Maßstab) gegen die dazugehörigen Hemmhofdurchmesser (Ordinate , linearer Maßstab) aufgetragen. Die Eichgeraden weichen nur geringfügig voneinander ab. (Siehe Abbildung S. 12 )
In einem Nebenversuch wurde getestet, ob dabei kleine Unterschiede in der Nährbodenbeschaffenheit eine

Rolle spielen. Es wurden an 2 verschiedenen Tagen je 1000 ml Nährboden hergestellt, (Nährboden 1 und Nährboden 2). Vom Nährboden 1 wurden je 150 ml auf die Platten 1 - 3, vom Nährboden 2 je 150 ml auf die Platten 4 - 6 ausgegossen und die Untersuchungsmethode wie oben beschrieben durchgeführt. Der Vergleich der ermittelten Hemmhofdurchmesser ergab folgendes Resultat:

Die einander entsprechenden Hemmhofdurchmesser auf den Platten 1 - 3 waren einander annähernd identisch, ebenso diejenigen auf den Platten 4 - 6 (Durchmesserunterschiede von 1 - 3 mm). Die Hemmhofdurchmesser auf den Platten 1 - 3 unterschieden sich jedoch etwas stärker von denjenigen auf den Platten 4 - 6 (Durchmesserunterschied bis zu 5 mm). Geringfügige Unterschiede in der Nährbodenzusammensetzung, die sich nicht ganz ausschalten lassen, scheinen also die Hemmhofgröße zu beeinflussen. Diejenigen Eichgeraden, deren einander entsprechende Hemmhofdurchmesser nahe beieinander lagen (Unterschiede bis höchstens 4 mm) wurden durch Mittelwertbestimmungen zu einer einheitlichen Geraden zusammengefaßt.

Die Eichgerade 1 entstand so aus den Eichgeraden von 8 Patienten, die Eichgeraden 2 und 3 wurden durch Mittelwertbestimmung der Standard-Hemmhofdurchmesser von je 2 Patienten ermittelt. (Siehe Abb. S. 12).

Die Werte der Eichgeradenbestimmungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Standard 1 der Pat. Kuf., Sig., Thu., Schu., Taf., Bra., May., Kön.

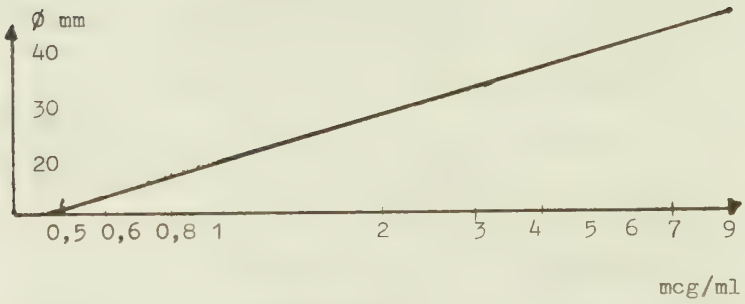
| C(Standard) mcg/ml) | Hemmhofdurchmesser in mm | Mittel-wert(mm) | $S_x$ |
|---|---|---|---|
| 8 | 44, 42, 45, 42, 45, 41 43, 43, 41, 42, 44, | 42,9 | 1.37 |
| 4 | 37, 35, 34, 37, 36, 35 34, 34, 34, 35, 34 | 35,0 | 0,95 |
| 2 | 29, 29, 28, 27, 28, 27 26, 27, 25, 26, 28 | 27,2 | 1,21 |
| 1 | 19, 22, 19, 18, 18, 19 19, 20, 19 , 20, 20 | 19,36 | 1,06 |
| Standard 2 | der Pat. Hub., Scha. | | |
| 8 | 38, 3o, 40, 38, 39 | 38,6 | 0,86 |
| 4 | 35, 31, 33, 32, 33 | 32,8 | 1,33 |
| 2 | 27, 2 , 28, 26, 26 | 27,0 | 0,89 |
| 1 | 22, 23, 21, 21, 20 | 21,4 | 1,05 |
| Standard 3 | der Pat. Nog., Neu. | | |
| 8 | 41, 40, 40 | 40,3 | 0,47 |
| 4 | 32, 33, 32 | 32,3 | 0,47 |
| 2 | 25, 24, 23 | 24 | 0,82 |
| 1 | 18, 18, 19 | 18,3 | 0,47 |

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{X})^2}{N-1}}$$

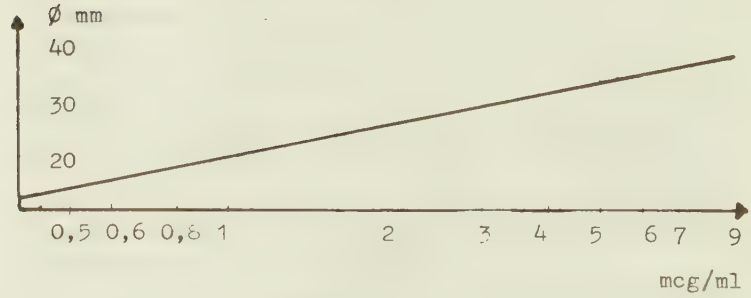
$\bar{X}$ = Mittelwert
N = Zahl der Werte einer Gruppe

Graphische Darstellung der Standardgeraden

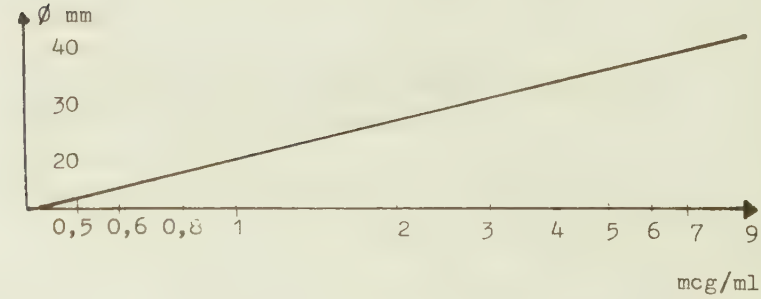
Standard 1




Standard 2




Standard 3



Zur Bestimmung der EMB-Konzentration im Patientenserum wurde ein Mittelwert aus 2 Bestimmungen errechnet.

Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit der Methode wurde mit 0,5 mcg/ml Plasma ermittelt. Bei dieser Konzentration ist gerade noch eine Hemmhofbildung festzustellen.

Spezifität

Gleichzeitiges Vorhandensein anderer Tuberkuloseheilmittel stört die Bestimmungsmethode nicht. Lediglich in Gegenwart von Kanamycin müssen 250 mcg Dowex 50 per ml Probe zugefügt werden.

2.2.3. RMP-Bestimmung:

Zur Bestimmung von RMP wird die Hemmhofmethode nach Petersen, (1975) benutzt.

Herstellung und Beimpfung der Nährmedien:

1000 ml des Agars (Difco-medium 1) werden in einem Urigrov-Erlenmeyerkolben in destilliertem Wasser gelöst und 20 Minuten bei 120° C autoklaviert. Die Stammkultur (ATCC-9341) wird jeweils in 2-wöchigem Abstand auf diesen als Schrägagar aufbewahrten Nährboden überimpft. Die Bebrütungszeit beträgt 24 Stunden bei 37° C. Die Kulturen werden im Kühlschrank bei 4° C aufbewahrt.
Von dem Nährmedium (Difco-medium 3) werden 1,75 g in 100 ml destilliertem Wasser in einem 1l-Erlenmeyer-

kolben gelöst. Zur gleichmäßigen Verteilung des Nährmediums werden 40 Glaskugeln zugegeben. Die Lösung wird 20 Minuten bei 120° C autoklaviert.
Nach dem Abkühlen wird das Nährmedium mit einer Öse aus der Stammkultur beimpft und 24 Stunden bei 37° C auf einem Schüttler bebrütet.
Diese Keimsuspension ist im Kühlschrank bei 4° C mindestens 6 Wochen ohne Aktivitätsverlust haltbar.

Verdünnungsreihe für die Kontrollwerte:

20 mg RMP-Natriumsalz werden auf einer Analysenwaage in einen 20-ml Meßkolben eingewogen. Man gibt jetzt 2 ml Dimethylformimid hinzu und füllt bis zur Eichmarke des Meßkolbens mit Phosphatpuffer auf. Die weiteren Verdünnungen werden durch Zugabe von Serum aus einer verfallenen Blutkonserve nach folgendem Schema hergestellt.

| Kontrollwert | Verdünnung | Zugabe verdünntes Serum | Konzentration |
|---|---|---|---|
| $K_1$ | 20 mg /20ml | 1 ml plus 9 ml | 1 mg/ml |
| $K_2$ | 1 mg /10ml | 1 ml plus 9 ml | 100 mg/ml |
| $K_3$ | 100 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 10 mcg/ml |
| $K_4$ | 50 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 5 mcg/ml |
| $K_5$ | 25 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 2,5 mcg/ml |
| $K_6$ | 12,5 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 1,24 mcg/ml |
| $K_7$ | 6,25 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 0,625mcg/ml |
| $K_8$ | 3,13 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 0,312mcg/ml |
| $K_9$ | 1,56 mcg/10ml | 5 ml plus 5 ml | 0,156mcg/ml |

Da die Menge des freien wirksamen RMP nur gering von der eingewogenen RMP-Na-Salzmenge abweicht, läßt sich letztere ohne zu große Ungenauigkeit für die Kontrollwertkonzentrationen verwenden. Für die Laboruntersuchungen der Patientenseren werden nur die Konzentrationen $K_3$ - $K_9$ verwendet, da nur diese im Bereich der RMP-Konzentrationen der Patientenseren liegen. Von jeder RMP-Konzentration werden jeweils 4 ml in gut verschließbare Plastikröhrchen gefüllt und bei -20° C eingefroren.

Durch mehrere Versuche wurde nachgewiesen, daß durch Aufbewahrung bei -20° C kein Wirkungsverlust des RMP eintrat. Dadurch konnte während des gesamten Untersuchungszeitraumes die gleiche Verdünnungsreihe mit den Kontrollkonzentrationen $K_3$ - $K_9$ verwendet werden.

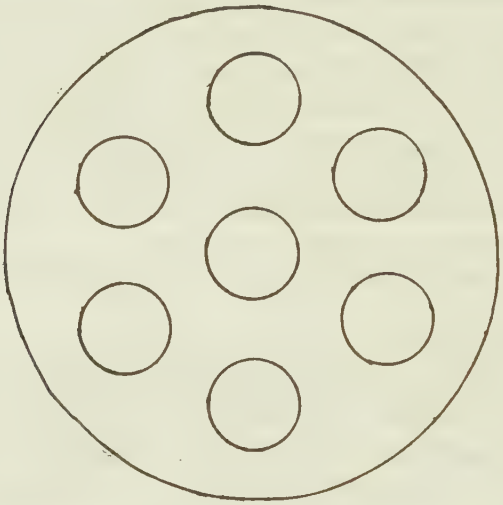
Herstellung der Nährbodenplatten:

Vor jeder Untersuchung werden 25 ml des Agars (Difcomedium 1) in siedendem Wasser verflüssigt und danach in einem temperaturregulierten Wasserbad auf 55° C gebracht. Vor dem Ausgießen in die Petrischalen wird er mit einem Tropfen der Bakteriensuspension des flüssigen Nährmediums (Difco medium 3) aus einer 1-ml Pipette beimpft. Zur gleichmäßigen Verteilung der Bakterien muß der Agar vor und während des Eingießens in die Petrischalen vorsichtig geschüttelt werden.

Vorbereiten der Testplatten:

Nachdem sich die Nährböden genügend verfestigt haben,

wird folgende Schablone unter die Petrischalen gelegt.



Gemäß dieser Vorlage werden mit einem vorher abgeflammten Korkbohrer, der an das Laborvakuum angeschlossen ist, 7 Löcher in den Agar gestanzt. Je 50 mcg des Patientenserums werden in diese Löcher einpipettiert. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37° C werden die Hemmhöfe mit dem Stechzirkel ausgemessen.

Eichkurve

Für die Eichkurve werden die in der Verdünnungsreihe ermittelten Kontrollwerte $K_3$ - $K_9$ verwendet. Bei jedem Patienten wird zunächst eine eigene Eichkurve ermittelt. Dazu werden die Kontrollkonzentrationen $K_3$ - $K_9$ auf die Lochpositionen einer Petrischale verteilt. Bei jedem Patienten sind 18 verschiedene Serumkonzentrationen zu bestimmen. Je 6 davon werden auf einer

Nährbodenplatte verteilt. In das 7. Loch wird ein Kontroll-Serum gefüllt. Die Kontrollkonzentrationen werden wie bei der EMB-Bestimmung in halblogarithmischem Maßstab gegen die Hemmhofdurchmesser aufgetragen, wobei sich ebenfalls nur geringfügig voneinander abweichende Eichgeraden ermitteln lassen.

Die Standardgeraden von 7 Patienten werden durch Mittelwertbestimmungen zu einer einheitlichen Standardgeraden zusammengefaßt. Bei 2 Patienten wichen die Hemmhofdurchmesser der $K_3$-Werte um etwa 11 %, der $K_4$-Werte um etwa 9,7 % und der $K_5$-Werte um etwa 9,2 % von den Mittelwerten ab. Deshalb wurden die Werte dieser Patienten zu einer zweiten Eichgeraden gemittelt.
Die Werte der Standardkurvenbestimmungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt und auf Seite 19 grafisch dargestellt.

Standard 1 der Patienten Nog., Neu., Sig., Kuf., Taf., Scha, Kön.

| C(Standard) mcg/ml) | Hemmhofdurchmesser in mm | Mittelwert(mm) | $S_x$ |
|---|---|---|---|
| 10 | 46, 45, 44, 47, 44, 44, 45, 45, 45, 45, 45 | 45,0 | 0,85 |
| 5 | 40, 42, 41, 42, 40, 41, 41, 41, 41, 41, 41 | 41,0 | 0,6 |
| 2,50 | 36, 36, 37, 38, 36, 37, 37, 37, 37, 38, 38, 36 | 36,9 | 0,76 |
| 1,25 | 33, 33, 35, 32, 31, 33, 33, 33, 35, 35, 33 | 33,3 | 1,21 |

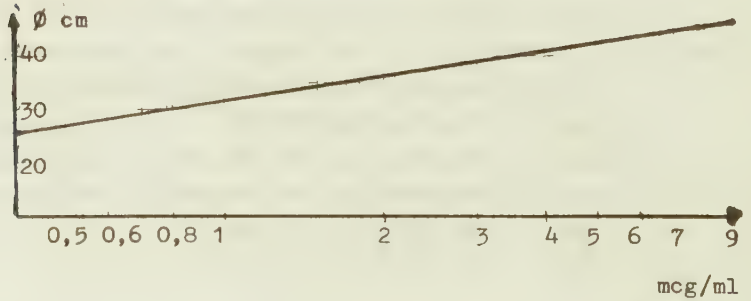
| C(Standard) mcg/ml) | Hemmhofdurchmesser in mm | Mittel-wert(mm) | $S_x$ |
|---|---|---|---|
| 0,625 | 30, 29, 29, 31, 28, 27, 28, 28, 28, 30, 30, 30 | 29,0 | 1,15 |
| 0,312 | 24, 22, 24, 25, 24, 25, 24, 24, 24, 24, 22 | 23,8 | 0,94 |
| 0,156 | 22, 22, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 19 | 20,3 | 0,94 |

Standard 2 Pat. Bra. und May.

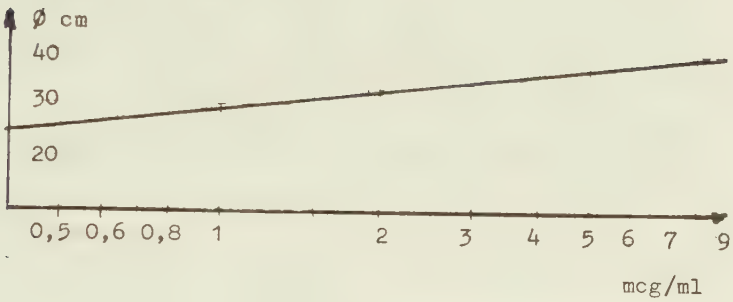
| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 | 39, 41, 39, 42 | 40,25 | 1,3 |
| 5 | 36, 37, 37, 38 | 37,0 | 0,7 |
| 2,5 | 33, 34, 34, 33 | 33,5 | 0,5 |
| 1,25 | 29, 31, 30, 32 | 30,5 | 1,12 |
| 0,625 | 27, 27, 28, 28 | 27,5 | 0,5 |
| 0,312 | 23, 24, 25 | 24,0 | 0,82 |
| 0,156 | 18, 20, 20 | 19,3 | 0,94 |

Graphische Darstellung der RMP-Standardgeraden:

Standard 1



Standard 2




Die RMP-Serumkonzentrationen der Vpn werden als Mittelwert von 2 Bestimmungen errechnet.

Spezifität der Methode:

Nur Gentamycin und Streptomycin hemmen geringfügig das Wachstum des Teststammes. (Sarcina lutea ATCC 9341). Ansonsten ist die Untersuchungsmethode spezifisch für RMP.

2.3. Die Patienten und ihre wichtigsten Daten

| Vp. | geb. am | Gewicht | Dosis | Dosis | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | | (kg) | (g) | (mg/kg KG) | |
| Thu. | 16.12.34 | 67,4 | 1,4 EMB<br>0,6 RMP | 20,77<br>8,9 | vorwiegend links-seitige Lungentbc. |
| Nog. | 26.10.29 | 59,0 | 1,4 EMB<br>0,6 RMP | 23,73<br>10,26 | Mäßig ausgedehnte linksseitige Lungentbc.Coxarthrose |
| Neu. | 25. 1.36 | 48,1 | 1,2 EMB<br>0,45RMP | 24,94<br>9,36 | Verdacht auf Nierentbc. |
| Sig. | 2. 2.52 | 65,8 | 1,6 EMB<br>0,6 RMP | 24,31<br>9,12 | reaktivierte Lungentbc., kavernös mit Bakt.ausscheid. |
| Kuf. | 5.10.55 | 58,4 | 1,3 EMB<br>0,6 RMP | 22,26<br>10,27 | Lungentbc.,Micropolisporie(unspez.) |
| Schu. | 15. 2.52 | 58,2 | 1,2 EMB | 20,62 | - |
| männl. | | | | | |
| Hub. | 2.12.22 | 72,2 | 1,8 EMB | 24,9 | Lungenoberflächentbc., rechts |
| Bra. | 8. 8.42 | 66,5 | 1,7 EMB<br>0,6 RMP | 25,56<br>9,02 | Lungentbc., links Allgergisches Exanthem, Alkohol |
| Taf. | 4. 7.06 | 78,5 | 1,5 EMB<br>0,6 RMP | 19,1<br>7,64 | mittlere Pneumonie li., Niereninsuffizienz, Hepatose |
| May. | 25. 8.05 | 45,2 | 1,1 EMB<br>0,45RMP | 24,34<br>9,95 | Diabetes, Husten Auswurf, Nierenkolik |

| Vp. | geb. am | Gewicht | Dosis | Dosis | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|
| männl. | | (kg) | (g) | (mg/kg KG) | |
| Scha. | 7. 6.29 | 78,1 | 1,6 EMB | 20,49 | Pleuritis exsudativa, Lungentbc.li. |
| | | | 0,6 RMP | 7,68 | |
| Kön. | 25. 3.23 | 82,5 | 2,0 EMB | 24,24 | reaktivierte Lungentbc. li. |
| | | | 0,6 RMP | 7,27 | |

## 2.4. Versuchsplanung

Gleichviel männliche und weibliche Patienten werden ausgewählt, die die Tuberkulosemittel EMB und RMP in der normalen Dosierung erhalten ( 20 - 25 mg EMB/kg KG, 450 - 600 mg RMP, jeweils einmal täglich). Da Magen-, Leber- und Nierenerkrankungen die Resorption und Elimination der Tuberkulosemittel beeinflussen können, sollen die ausgewählten Patienten keine derartigen Erkrankungen haben. Die Patienten werden über Gang und Zweck der Untersuchungen aufgeklärt.
Einen Tag vor Erstellung des Tagesprofils werden die Tuberkulosemittel abgesetzt. Aus mehreren Kontrolluntersuchungen ging hervor, daß dann am nächsten Tag kein RMP und EMB im Serum mehr nachzuweisen ist. Am Tag der Blutabnahmen bleiben die Patienten bis 9.30 Uhr nüchtern. Um 7.30 Uhr erhalten die Patienten EMB und RMP peroral in der oben angegebenen Dosierung. Um 8 Uhr werden etwa 4 ml Blut abgenommen. Weitere Blutabnahmen folgen um 8.30, 9.30, 10.30, 11.30 und 16.30 Uhr. Die Proben werden auf ihre Konzentration an EMB und RMP untersucht. Aus den Werten

läßt sich das Basistagesprofil der enteralen Resorption ermitteln. Die Untersuchung wird in 1-wöchentlichem Abstand zweimal wiederholt, um die Resorption in Abhängigkeit vom Magensaft-pH zu ermitteln.

Wiederholung 1:

Die Patienten erhalten um 7.30 Uhr gleichzeitig mit den Tuberkulosemitteln ein Antacidum verabreicht. (2 Tbl. Gelusil-Lac.) Die Blutabnahmen erfolgen in den gleichen Abständen wie zur Erstellung des Basistagesprofils.

Wiederholung 2:

Die Medikamenteinnahme erfolgt zusammen mit etwa 500 ml Zitronensaft. Der weitere Ablauf der Untersuchung bleibt gleich.

Nebenversuch:

Das Basistagesprofil wird in der üblichen Weise erstellt. Um den Magensaft-pH stärker zu beeinflussen, wird die Menge an Antacidum und Zitronensaft erhöht.

Wiederholung 1:

Statt 2 werden diesmal 6 Tbl. Gelusil-Lac. gegeben. Die Einnahme der ersten 2 Tbl. erfolgt wie sonst mit den Tuberkulosemitteln um 7.30 Uhr. Je 2 weitere Tbl. Gelusil-Lac werden im Abstand von einer halben Stunde eingenommen.

Wiederholung 2:

Der Patient muß insgesamt etwa 1500 ml Zitronensaft trinken, die ersten 500 ml zusammen mit den Tuberkulosemitteln um 7.30 Uhr, je 500 ml zusätzlich im Abstand von einer halben und von einer Stunde.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

### 3.1.1. Meßdaten

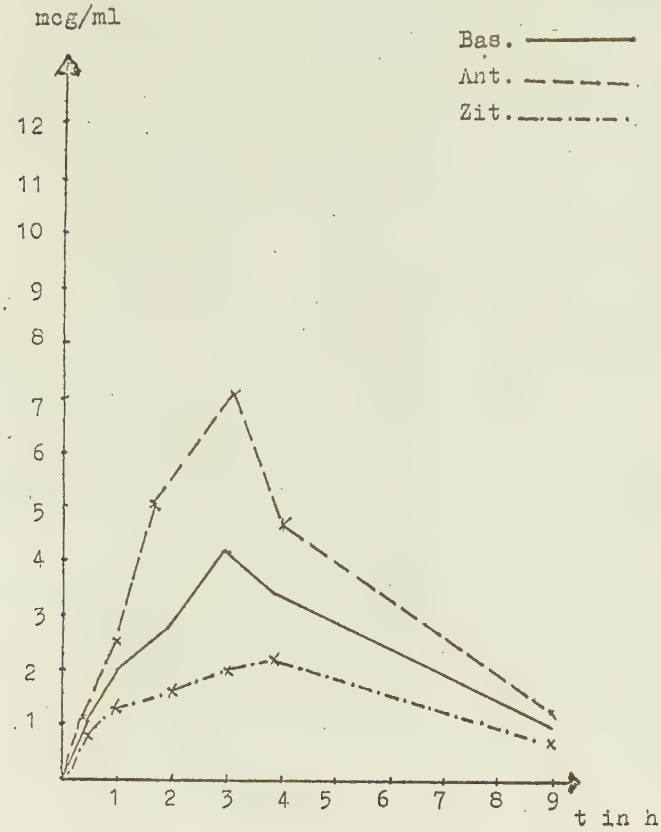
Im folgenden sind die Blutspiegel tabellarisch und graphisch dargestellt. (Abbildungen S. 28)
Im einzelnen werden für jeden Patienten angeführt: das angewandte Tuberkulosemittel (EMB oder RMP), die zusätzlichen Verabreichungen (Antacidum - Ant. oder Zitronensaft = Zit.), die zeitabhängige Serumkonzentration ( C in mcg/ml), die erreichte Maximalkonzentration ($C_{max}$ in mcg/ml), und die Zeit, bis diese erreicht ist.
Ferner wird die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC) in $cm^2$ angegeben. Zur Ermittlung der AUC wurde der abfallende Kurvenschenkel (im halblogarithmischen Maßstab) auf einen theoretischen Wert extrapoliert, bei dem die Serumkonzentration auf 0,1 mcg/ml abgesunken wäre. Die AUC wird bestimmt als Integral der Konzentrations-Zeitkurve vom Zeitpunkt 0 bis zu dem so erhaltenen Zeitpunkt. (15 - 25 Stunden nach Verabreichung der Medikamente).

| Thu. | $T_h$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 | $C_{max}$ | nach | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C-Bas. | 1,15 | 1,9 | 2,7 | 4,2 | 3,4 | 1,05 | 4,2 | 3h | 24,88 |
| EMB | C-Ant. | 1,1 | 2,5 | 5,6 | 7,2 | 4,8 | 1,4 | 7,2 | 3h | 38,31 |
| | C-Zit. | 0,96 | 1,3 | 1,6 | 2 | 2,2 | 0,84 | 2,2 | 4h | 17,38 |
| Nog. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,78 | 2,6 | 7,9 | 11,5 | 8,8 | 1,8 | 11,5 | 3h | 57,79 |
| EMB | C-Ant. | 1,2 | 5,5 | 12,5 | 8,9 | 6,7 | 3,7 | 12,5 | 2h | 87,52 |
| | C-Zit. | 0,3 | 0,6 | 3,5 | 11 | 8 | 1,25 | 11 | 3h | 45,77 |
| | C-Bas. | 2,2 | 0,4 | 9 | 4 | 2,6 | 0,29 | 9 | 2h | 27,42 |
| RMP | C-Ant. | 0,74 | 7,6 | 14 | 6,4 | 3,5 | 0,29 | 14 | 2h | 35,09 |
| | C-Zit. | 0,19 | 0,43 | 4,4 | 6,8 | 3 | 0,24 | 6,8 | 3h | 19,3 |
| Neu. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 1,1 | 11 | 6 | 4,6 | 2,6 | 0,5 | 11 | 1h | 28,57 |
| EMB | C-Ant. | 3,8 | 14 | 10 | 6,6 | 3,7 | 0,5 | 14 | 1h | 41,74 |
| | C-Zit. | 0,68 | 3,8 | 8,8 | 4,4 | 1,6 | 0,5 | 8,8 | 2h | |
| | C-Bas. | 0,5 | 1 | 4 | 3 | 2,2 | 0,1 | 4 | 2h | 12,99 |
| RMP | C-Ant. | 0,62 | 3 | 6,4 | 3 | 0,4 | 0,1 | 6,4 | 2h | 13,05 |
| | C-Zit. | 0,62 | 4 | 5,6 | 3 | 1,6 | 0,1 | 5,6 | 2h | 14,28 |
| Sig. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,98 | 2,2 | 4,6 | 2,9 | 2,1 | 1 | 4,6 | 2h | 24,44 |
| EMB | C-Ant. | 1,6 | 3,8 | 3,8 | 2 | 1,5 | 0,86 | 3,8 | 2h | 20,48 |
| | C-Zit. | 0,86 | 1,2 | 1,35 | 1,5 | 1,3 | 0,68 | 1,5 | 3h | 9,93 |
| | C-Bas. | 0,9 | 6,6 | 7,6 | 5,6 | 4 | 0,98 | 7,6 | 2h | 33,69 |
| RMP | C-Ant. | 0,6 | 5,2 | 6,6 | 4,3 | 3,4 | 1,1 | 6,6 | 2h | 31,83 |
| | C-Zit. | 0,4 | 0,76 | 12 | 7,6 | 5,6 | 1,1 | 12 | 2h | 39,06 |

| Kuf. | $T_h$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 | $C_{max}$ | nach | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C-Bas. | 0,5 | 1 | 2,65 | 4,7 | 2,4 | 0,86 | 4,7 | 3h | 20,77 |
| EMB | C-Ant. | 0,45 | 0,98 | 4 | 4 | 2,3 | 0,94 | 4 | 2,5h | 21,17 |
| | C-Zit. | 0,4 | 0,86 | 1,35 | 3,6 | 2,3 | 0,84 | 3,4 | 3h | 17,07 |
| | C-Bas. | 0,7 | 1,6 | 3,7 | 5,4 | 6,6 | 1,25 | 6,6 | 4h | 34,63 |
| RMP | C-Ant. | 0,9 | 1,9 | 4 | 5,2 | 4,3 | 0,96 | 5,2 | 3h | 27,61 |
| | C-Zit. | - | 0,15 | 0,28 | 0,9 | 1,9 | 0,56 | 1,9 | 4h | 9,65 |
| Schu. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,85 | 1,1 | 1,7 | 2,1 | 1,2 | 0,66 | 2,1 | 3h | 15,09 |
| EMB | C-Ant. | 0,35 | 0,65 | 1,15 | 4,7 | 2,4 | 1,1 | 4,7 | 3h | 22,19 |
| | C-Zit. | 0,45 | 0,85 | 1,15 | 1 | 0,88 | 0,4 | 1,15 | 2h | 9,18 |
| Hub. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,65 | 1,6 | 2,2 | 1,3 | 1,05 | 0,66 | 2,2 | 2h | 15,8 |
| EMB | C-Ant. | 2,1 | 4,8 | 3,4 | 3 | 2,6 | 1,1 | 4,8 | 1h | 26,05 |
| | C-Zit. | 0,37 | 1,05 | 1,5 | 0,86 | 0,7 | 0,4 | 1,5 | 2h | 17,38 |
| Bra. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,76 | 1,2 | 4,1 | 2,35 | 1,7 | 0,8 | 4,1 | 2h | 21,07 |
| EMB | C-Ant. | 1,1 | 3,2 | 6,4 | 3,1 | 2,1 | 0,7 | 6,4 | 2h | 28,74 |
| | C-Zit. | 0,72 | 0,95 | 2 | 1,3 | 0,95 | 0,2 | 2 | 2h | 7,79 |
| | C-Bas. | 0,55 | 1,1 | 6 | 4 | 2,8 | 0,66 | 6 | 2h | 21,95 |
| RMP | C-Ant. | 0,55 | 1,1 | 6 | 6 | 3,4 | 0,88 | 6 | 2,5h | 27,30 |
| | C-Zit. | 0,1 | 0,11 | 1,6 | 3,5 | 4 | 0,56 | 4 | 4h | 18,63 |

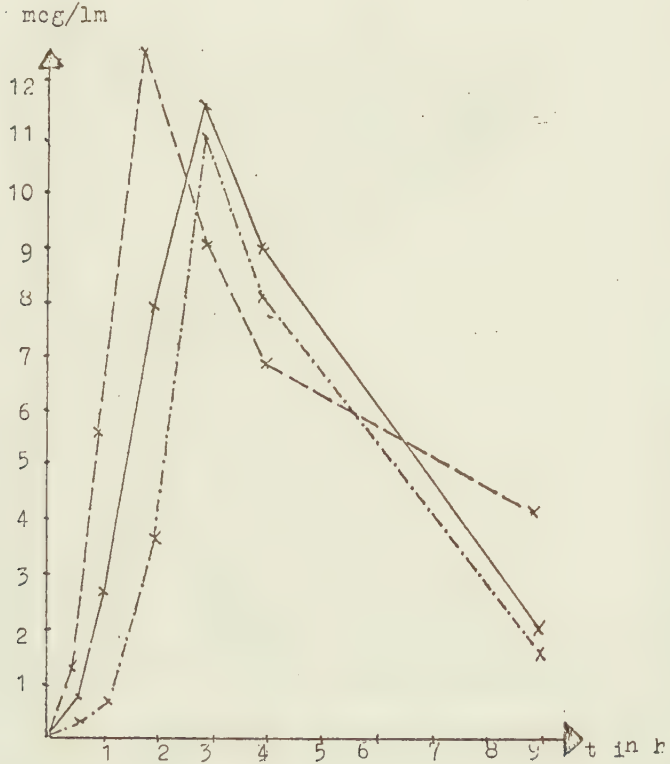
| Taf. | $T_h$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 | $C_{max}$ | nach | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C-Bas. | 0,92 | 7,6 | 19 | 12 | 5,5 | 1,2 | 19 | 2h | 54,91 |
| EMB | C-Ant. | 8,5 | 18 | 36 | 20 | 13 | 4 | 36 | 2h | 133,38 |
| | C-Zit. | 0,92 | 1,85 | 3,4 | 1,7 | 0,92 | 0,45 | 3,4 | 2h | 12,78 |
| | C-Bas. | 0,156 | 2,6 | 4 | 2,65 | 1,9 | 0,33 | 4 | 2h | 16,76 |
| RMP | C-Ant. | 1,2 | 2,4 | 5 | 6,4 | 5 | 1,2 | 6,4 | 3h | 33,2 |
| | C-Zit. | 0,4 | 0,8 | 10 | 6,4 | 5,2 | 1,2 | 10 | 2h | 37,8 |
| May. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,7 | 1,4 | 4,4 | 5,8 | 3,4 | 1,15 | 5,8 | 3h | 14,55 |
| EMB | C-Ant. | 0,65 | 2 | 9,4 | 4,9 | 3,6 | 0,96 | 9,4 | 2h | 30.28 |
| | C-Zit. | 0,4 | 0,9 | 2,6 | 1,5 | 1,25 | 0,65 | 2,6 | 2h | 14,55 |
| | C-Bas. | 1,2 | 2,5 | 4,5 | 5,6 | 7 | 1,3 | 7 | 4h | 37,35 |
| RMP | C-Ant. | 0,2 | 0,54 | 3 | 9,2 | 5,6 | 1,4 | 9,2 | 3h | 35,37 |
| | C-Zit. | 3,2 | 7 | 5,6 | 3,9 | 3,1 | 1,2 | 7 | 1h | 32,76 |
| Scha. | | | | | | | | | | |
| | C-Bas. | 0,86 | 1 | 4 | 7 | 4,3 | 1 | 7 | 3h | 29,16 |
| EMB | C-Ant. | 1,35 | 3,4 | 8,4 | 4,5 | 3,2 | 0,5 | 8,4 | 2h | 26,07 |
| | C-Zit. | 0, 76 | 0,96 | 5 | 4 | 3 | 0,5 | 5 | 2h | 20,23 |
| | C-Bas. | 7,8 | 11 | 11 | 6,4 | 3,6 | 1,3 | 11 | 1,5h | 47,20 |
| RMP | C-Ant. | 0,16 | 3,2 | 11 | 11 | 7,2 | 2,5 | 11 | 2,5h | 63,12 |
| | C-Zit. | 7,5 | 15 | 11,5 | 7,8 | 7,1 | 2,2 | 15 | 1h | 68,34 |

| Kön. | $T_h$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 | $C_{max}$ | nach | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C-Bas. | 0,84 | 1,8 | 4,4 | 5,2 | 2,7 | 1,1 | 5,2 | 3h | 27,28 |
| EMB | C-Ant. | 0,78 | 3,3 | 6,2 | 5,6 | 4,1 | 0,92 | 6,2 | 2h | 30,36 |
| | C-Zit. | 0,6 | 1,2 | 2,4 | 3,4 | 2,3 | 0,92 | 3,4 | 3h | 20,83 |
| | C-Bas. | 0,11 | 0,88 | 3,9 | 7,3 | 5,6 | 0,86 | 7,3 | 3h | 30,06 |
| RMP | C-Ant. | 0,3 | 0,68 | 3 | 5,8 | 3,6 | 0,58 | 5,8 | 3h | 21,51 |
| | C-Zit. | 0,2 | 0,36 | 0,66 | 3,5 | 5 | 0,8 | 5 | 4h | 20,94 |

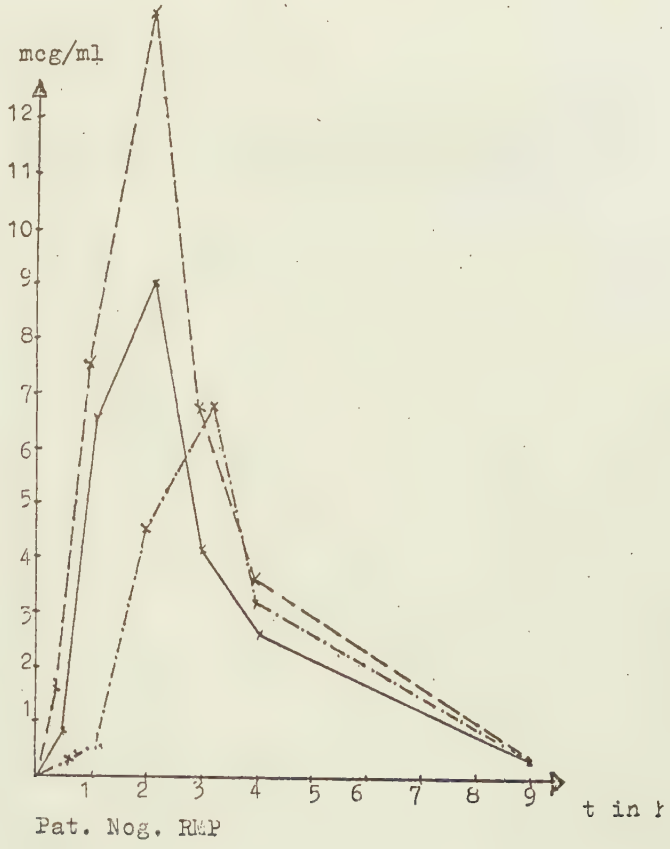



Pat. Thu EmB

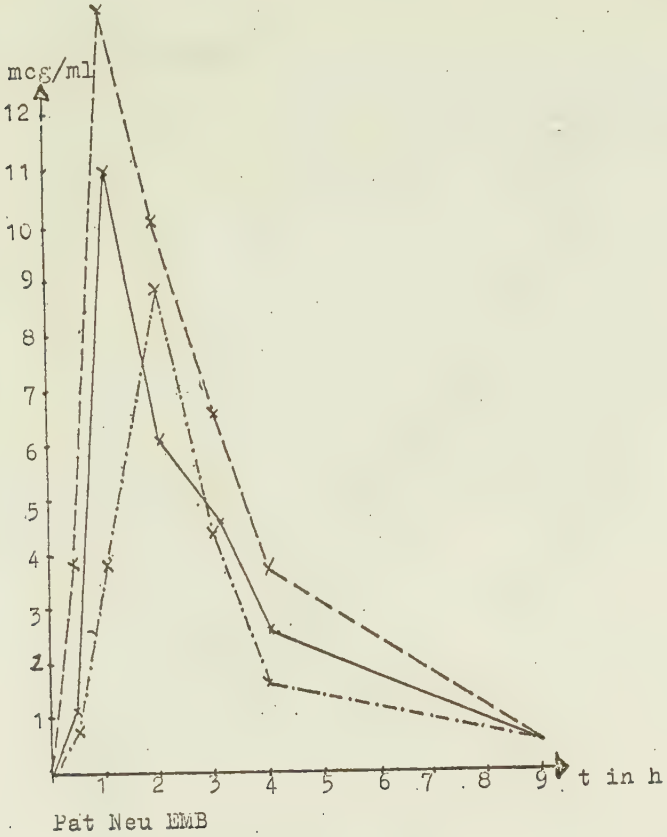
Pat. Schu.



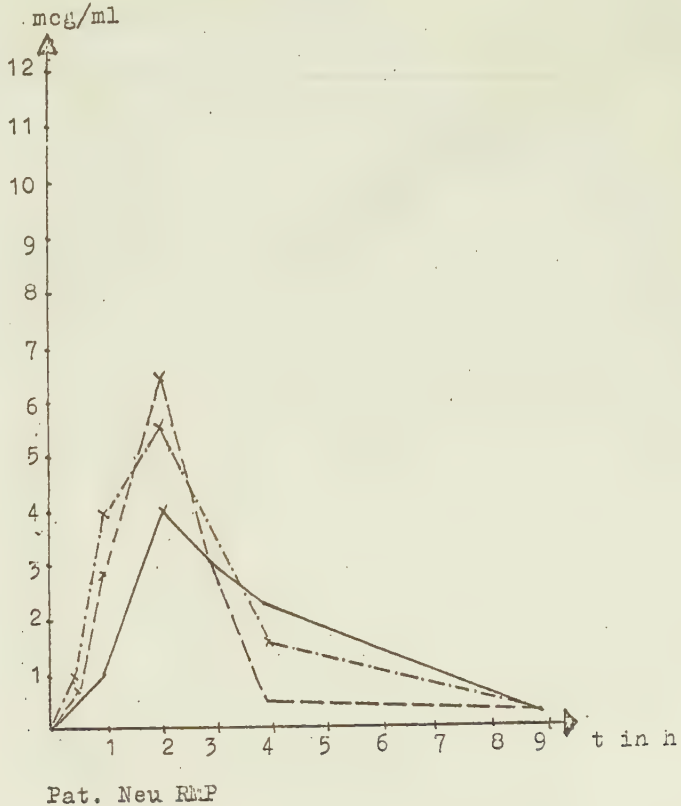

Pat. Nog EMB



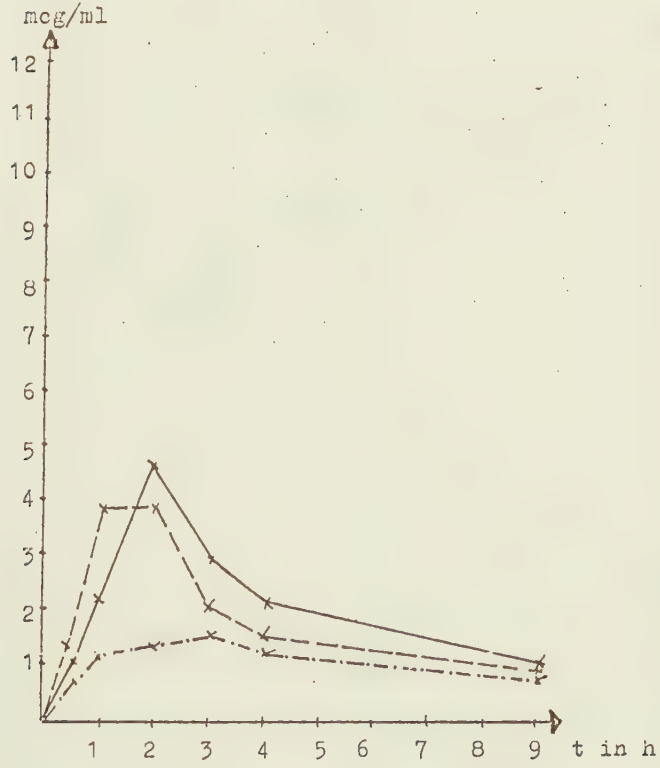

Pat. Nog. RMP



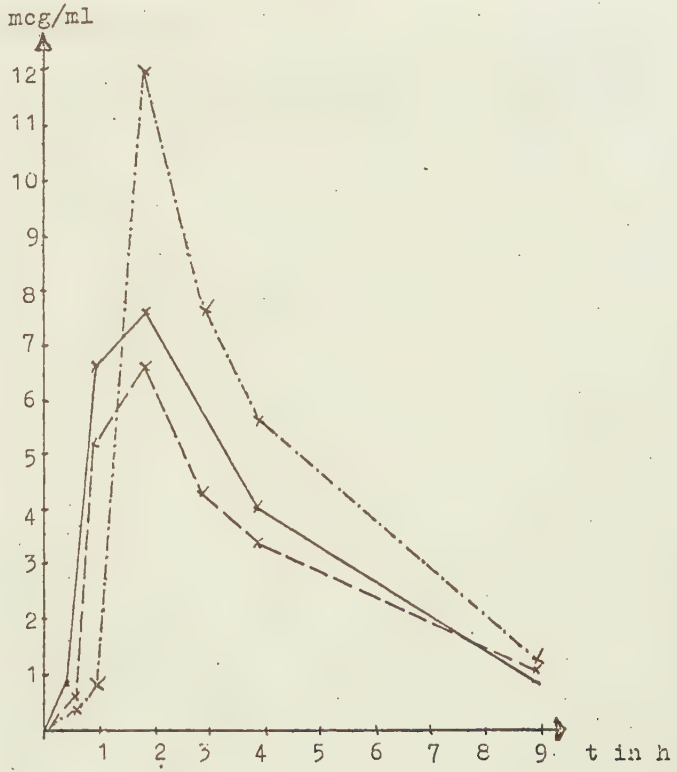

Pat Neu EMB



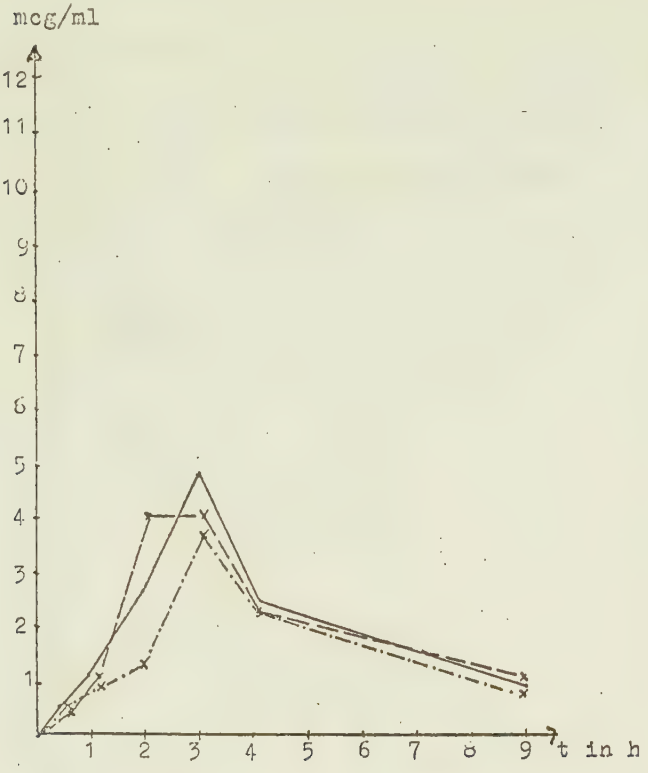

Pat. Neu RMP



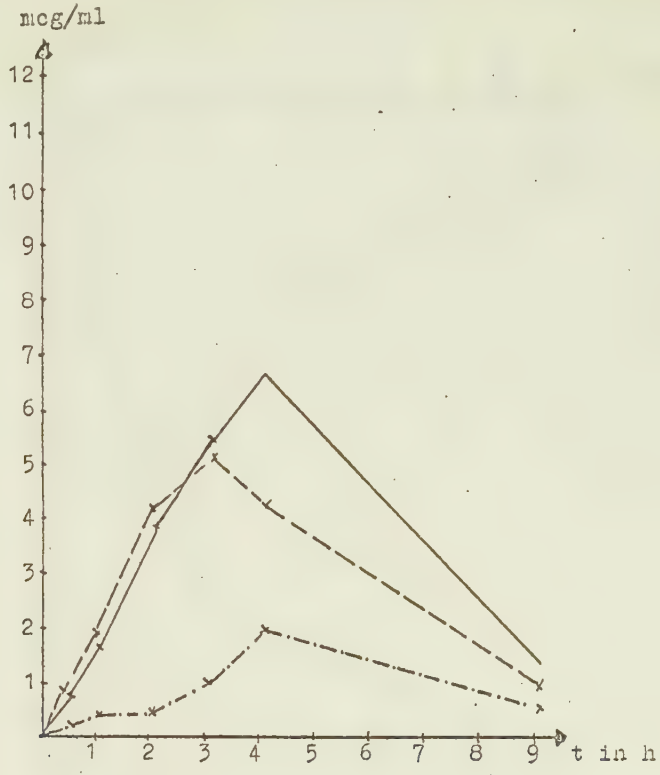

Pat. Sig. EMB



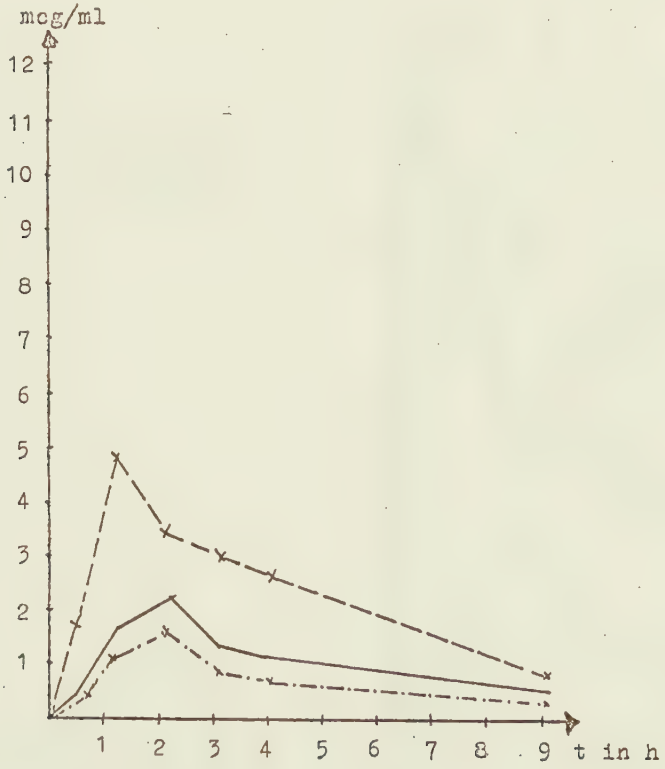

Pat Sig. RMP



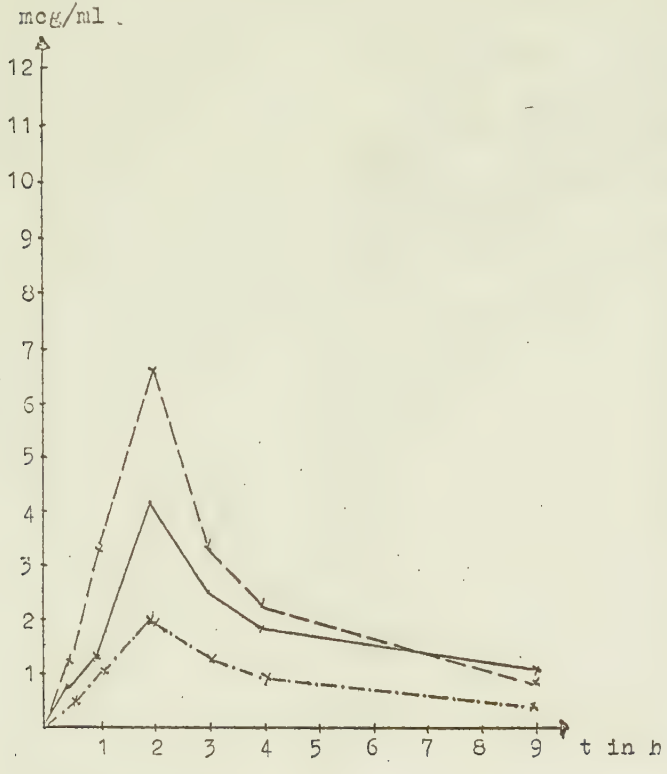

Pat. Kuf EmB



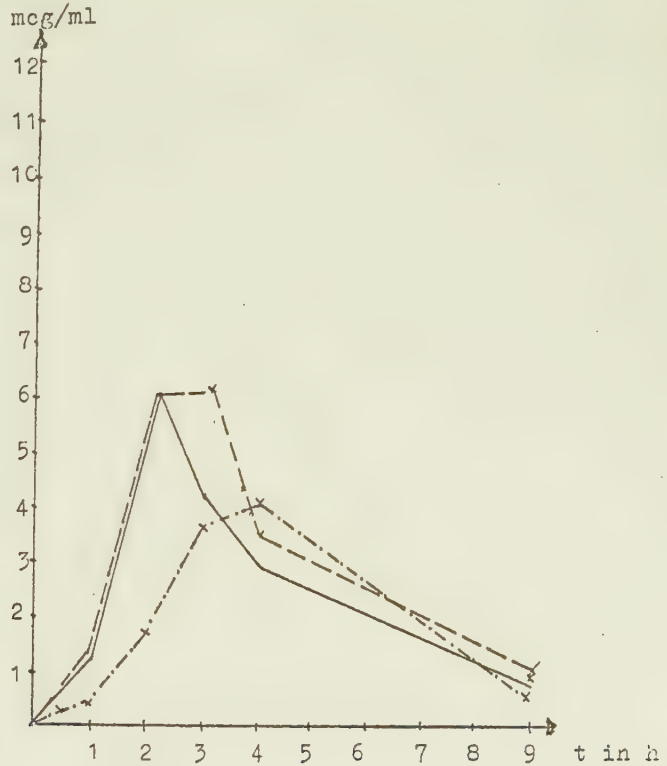

Pat. Kuf. RM?




Pat. Hub. EMB

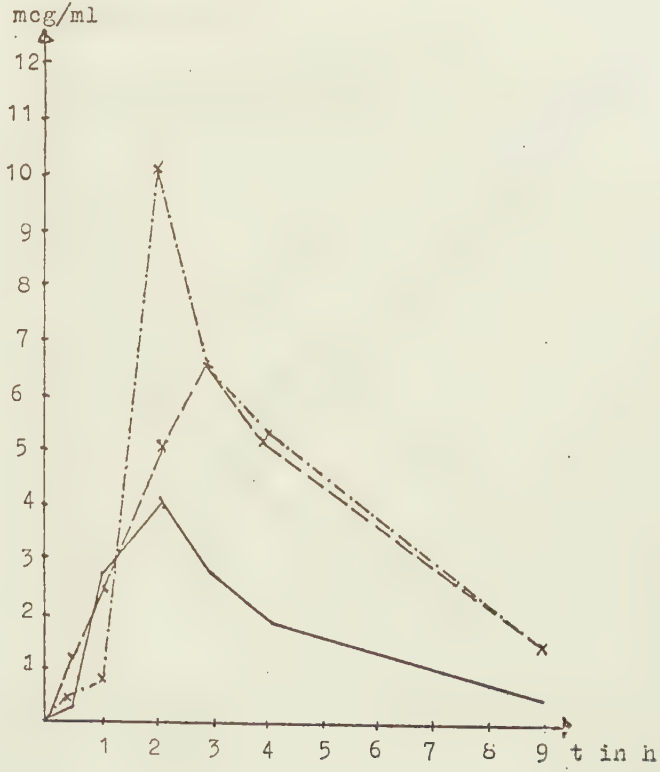



Pat. Bra. EMB

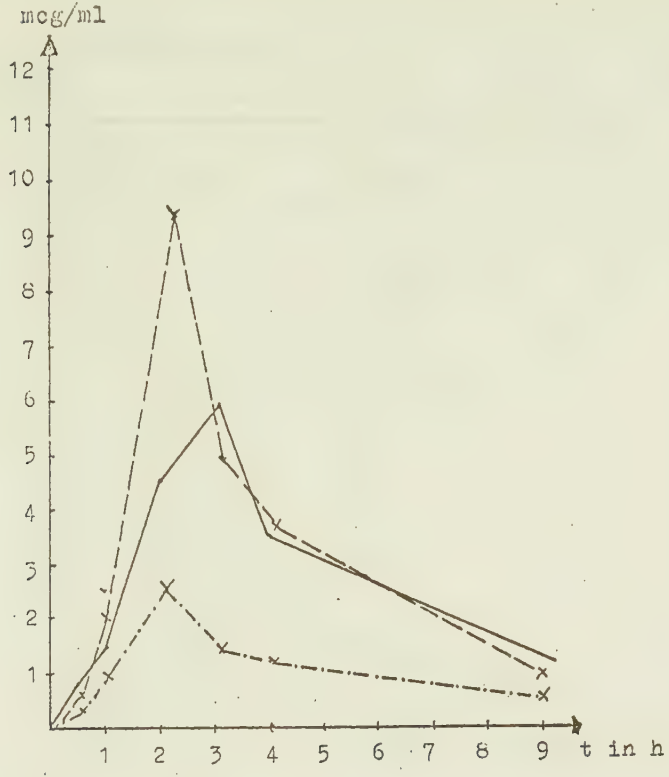



Pat. Brd. RMP

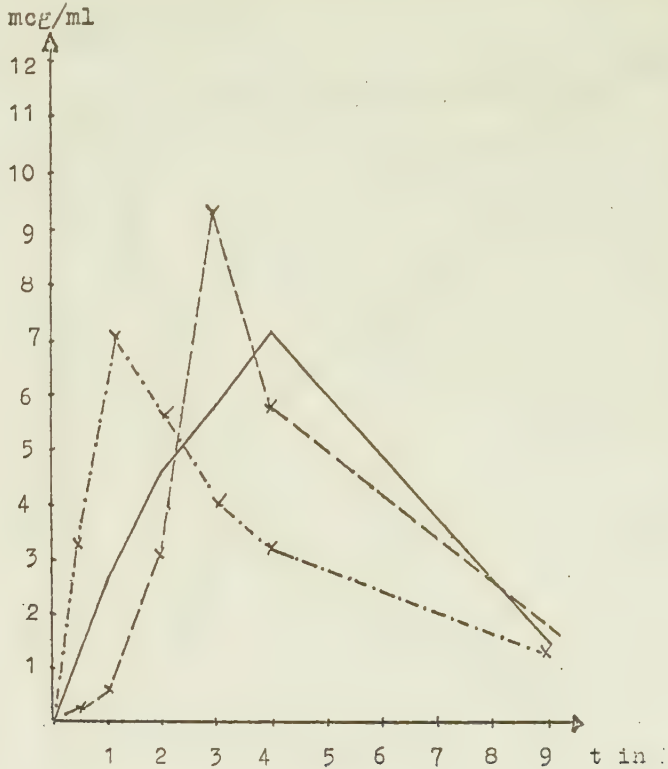
Pat. Taf. EMB



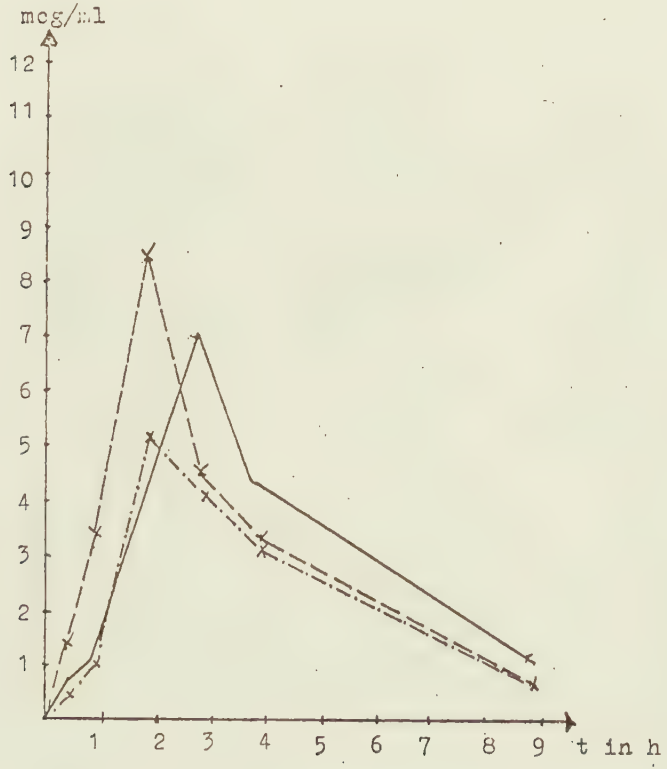

Pat. Taf. RMP



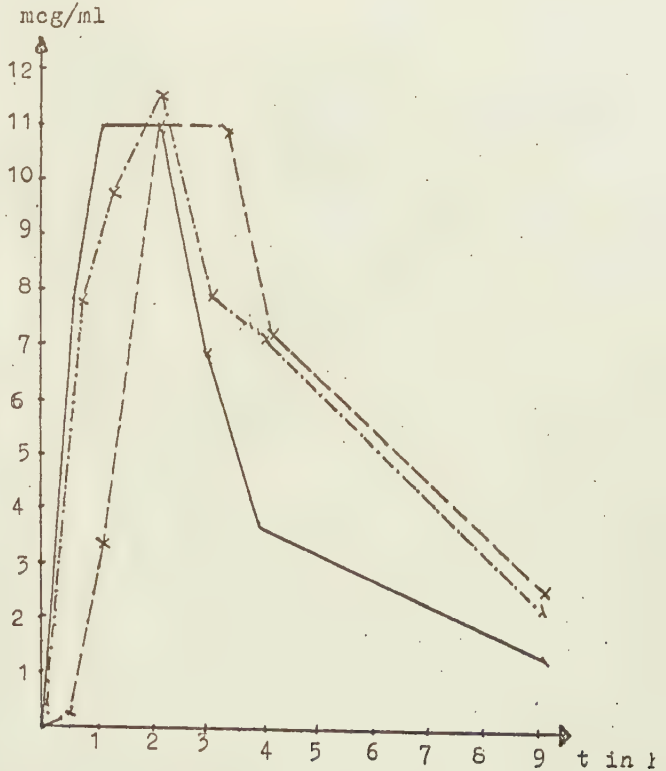

Pat. May. EMB



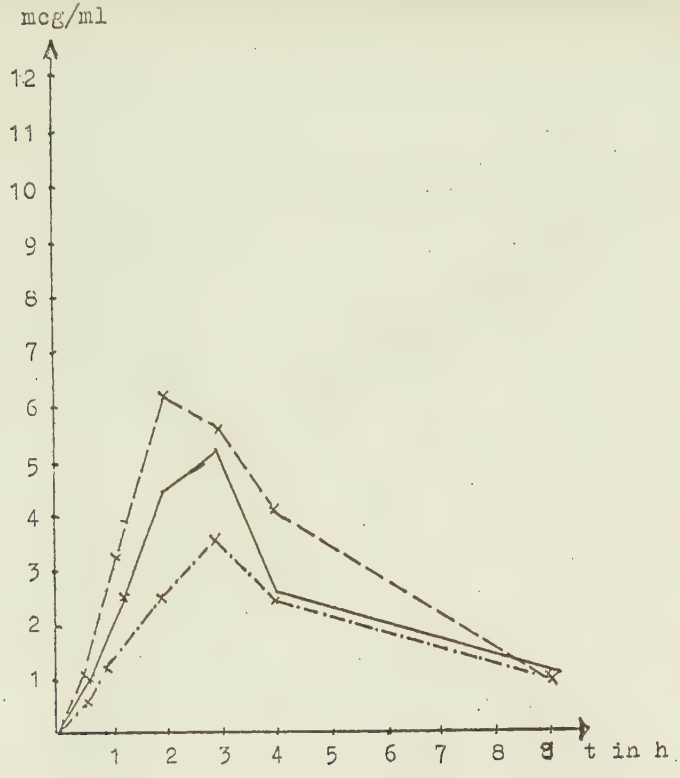

Pat. May. RMP



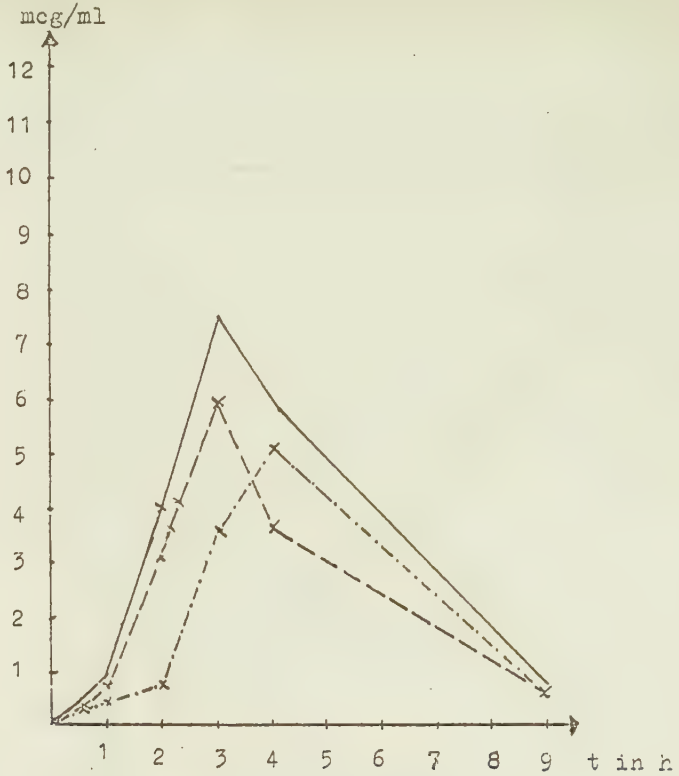

Pat. Scha. EMB




Pat. Scha. RMP




Pat, Kön. EMB




Pat. Kön. RMP

### 3.1.2. Mittelwertkurven

Zur Darstellung der folgenden Kurven wurde für jeden Zeitpunkt die mittlere EMB- und RMP-Serumkonzentration aller Vpn mit der dazugehörigen Standardabweichung errechnet. Es ergaben sich folgende Werte:

EMB-Basiswerte:

| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 0,85 | 2,87 | 5,3 | 5,3 | 3,26 | 0,98 |
| Standardabweichung ($S_x$) | 0,16 | 2,99 | 4,44 | 3,28 | 2,07 | 0,32 |

EMB-Antacidum:

| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 2,07 | 5,59 | 9,61 | 6,35 | 4,33 | 1,44 |
| $S_x$ | 2,21 | 5,12 | 8,78 | 4,73 | 3,04 | 1,19 |

EMB-Zitronensaft:

| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 0,63 | 1,33 | 3,05 | 3,21 | 2,23 | 0,67 |
| $S_x$ | 0,22 | 0,83 | 2,11 | 2,72 | 1,95 | 0,28 |

RMP-Basiswerte:

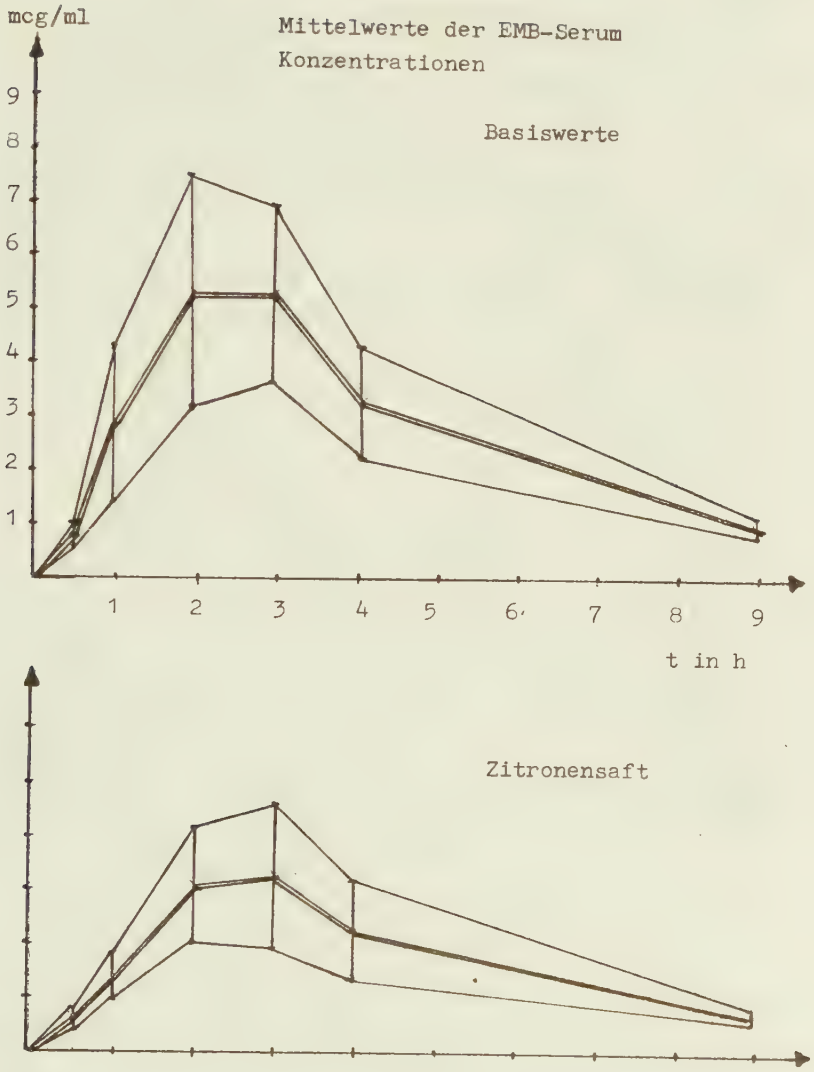
| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 1,57 | 3,74 | 5,97 | 4,88 | 4,03 | 0,79 |
| $S_x$ | 2,28 | 3,3 | 2,51 | 1,47 | 1,81 | 0,43 |

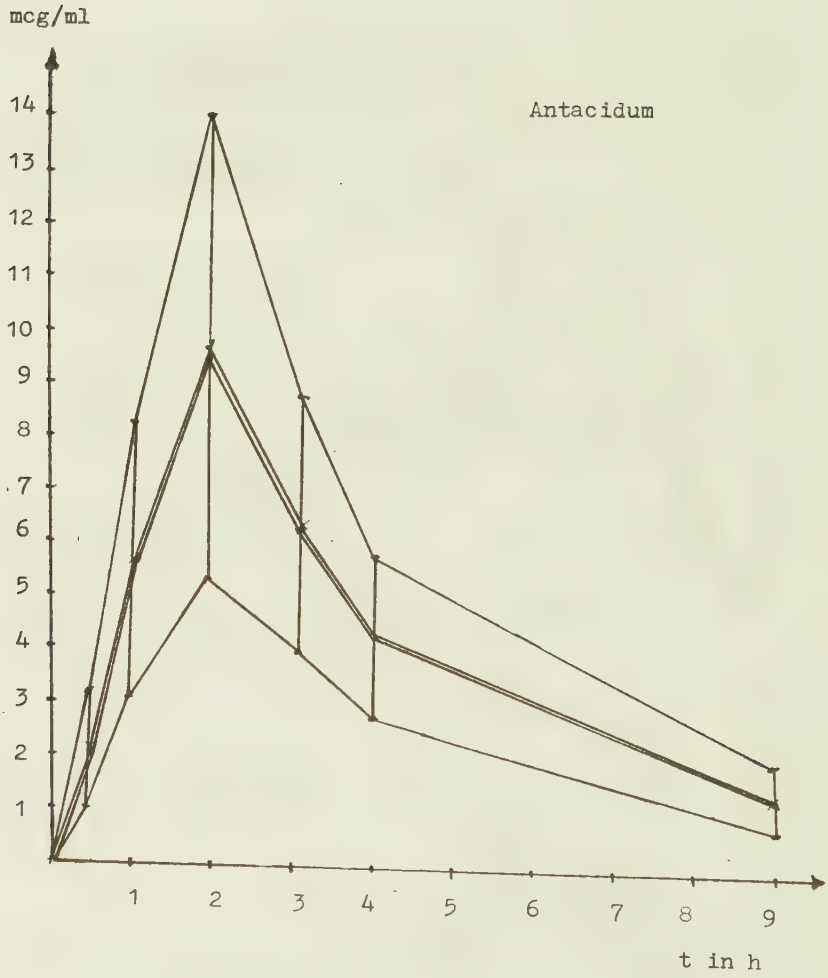
RMP-Antacidum:

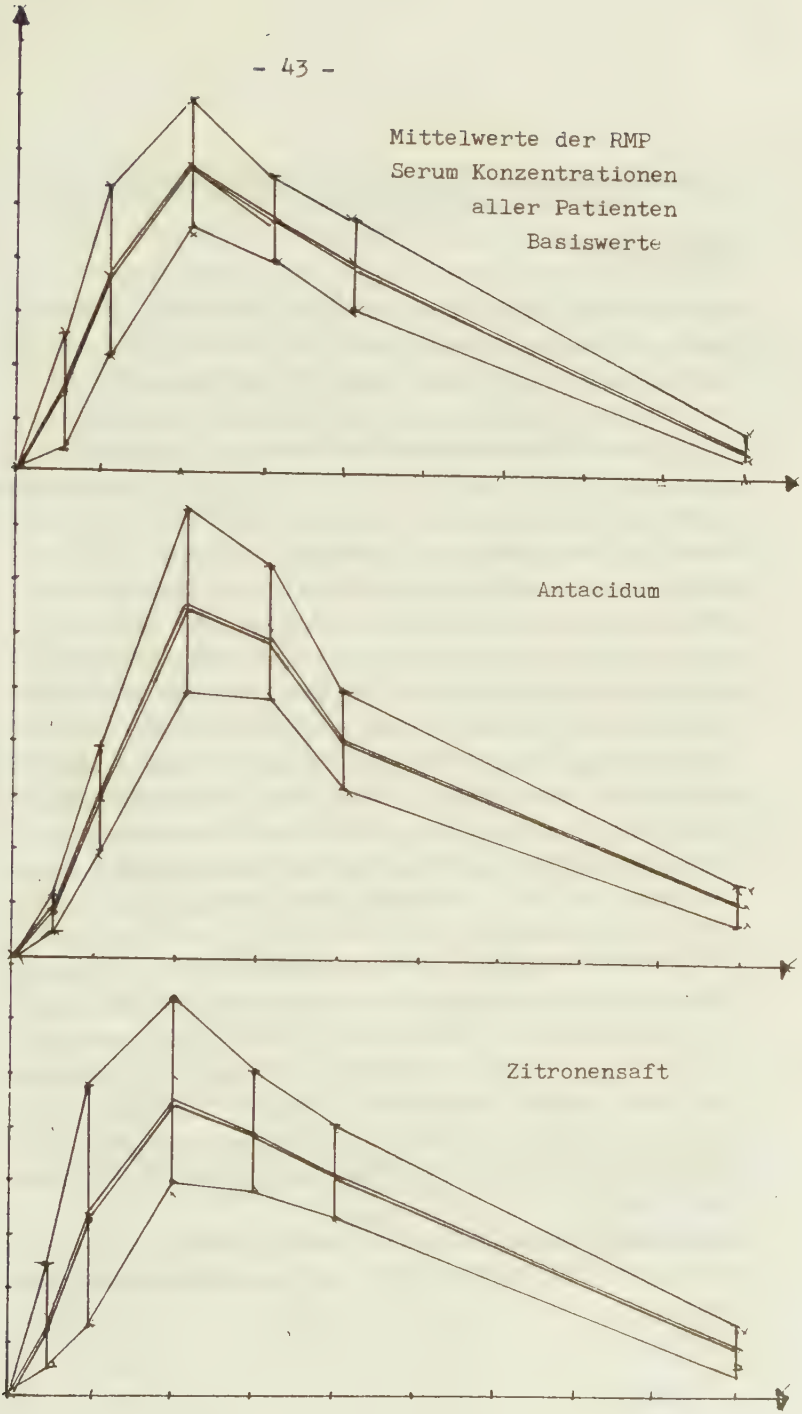
| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 0,59 | 2,85 | 6,56 | 6,14 | 3,98 | 0,98 |
| $S_x$ | 0,31 | 2,17 | 3,49 | 2,4 | 1,79 | 0,67 |

RMP-Zitronensaft:

| $T_{std}$ | 0,5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mittelwert | 1,39 | 3,18 | 5,74 | 4,82 | 4,06 | 0,87 |
| $S_x$ | 2,19 | 4,72 | 4,28 | 2,26 | 1,71 | 0,59 |


mcg/ml
Mittelwerte der EMB-Serum Konzentrationen
Basiswerte
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
t in h
Zitronensaft


mcg/ml
Antacidum
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
t in h


Mittelwerte der RMP
Serum Konzentrationen
aller Patienten
Basiswerte
Antacidum
Zitronensaft

## 3.2. Diskussion der Blutspiegel ohne Modellannahme

### 3.2.1. EMB - Kurven

Die Blutspiegelkurven lassen sich einteilen in einen Resorptionsteil, ein Maximum und einen Eliminierungsteil. 2 - 3 Stunden nach Gabe der Medikamente erreichen die Blutspiegelkurven die Maximalkonzentration ($C_{max}$). Bei der Patientin Neu. wird das Kurvenmaximum schon nach einer Stunde erreicht. Die durchschnittliche $C_{max}$ liegt bei 6,78 mcg/ml, wobei die $C_{max}$ der einzelnen Patienten sehr stark variieren.
Bei Gabe von Antacidum kann bei 7 Patienten festgestellt werden, daß das Kurvenmaximum nach 0,5 - 1 Stunde erreicht wird. Bei den übrigen Patienten besteht kein Unterschied zu den Basiswerten. Dabei muß man berücksichtigen, daß der Zeitpunkt, zu dem tatsächlich die $C_{max}$ erreicht wird, zwischen den Zeitpunkten der Blutabnahmen liegen kann, wobei der wirkliche Zeitpunkt im Höchstfall eine Stunde von dem angegebenen differiert. Die $C_{max}$ bei Einnahme von Antacidum liegen mit Ausnahme von 2 Patienten etwas höher als die Basiswerte und ergeben einen Mittelwert von 10,24 mcg/ml.
Bei Verabreichung von Zitronensaft sind die Serumkonzentrationen aller Patienten niedriger als die Basiskonzentrationen. Die Mittelwerte der $C_{max}$ liegen somit mit 4,07 mcg/ml gegenüber 6,78 mcg/ml (Basiswerte) und 10,24 mcg/ml (Antacidum) deutlich tiefer, die Resorptionskurven verlaufen flacher. Das Resorptionsmaximum wird wie bei den Basiswerten nach 2 - 3 Stunden erreicht.
Die Elimination erläuft bei allen 3 Verabreichungsarten gleich; sie erscheint vom Magensaft-pH unabhängig.

Ein wichtiger Vergleichsparameter, in den sowohl die Resorption, das Maximum, als auch die Eliminierung eingehen, ist nach dem Dost'schen Prinzip die Fläche unter der Kurve (AUC). Die Gesamtfläche unter der Konzentrations-Zeitkurve ist derjenigen Menge proportional, mit der das System belastet wurde, denn die Fläche ist nur abhängig von dem im Blut erscheinenden Anteil der verabreichten Gesamtdosis und der totalen Clearance (Volumen mal Eliminationsgeschwindigkeit) und unabhängig von der Art und Geschwindigkeit der Aufnahme ins Blut. (Dost 1954, 1950, Bercea und Bonciocat, 1970). Bei gleicher Eliminationsgeschwindigkeit sind die AUC also proportional der insgesamt resorbierten EMB-Menge. Ein Vergleich der AUC ergab bei 10 Patienten größere AUC bei Verabreichung von EMB mit Antacidum als bei den Basiswerten. Bei 2 Patienten war diese Relation umgekehrt; in diesen Fällen war der Unterschied der AUC jedoch sehr gering, (etwa 3 - 4 $cm^2$). Von den Patienten, die EMB zusammen mit Zitronensaft einnahmen, zeigten alle deutlich verkleinerte AUC im Gegensatz zu beiden anderen Verabreichungsarten. Die Mittelwerte der AUC mögen dies verdeutlichen.

| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| AUC ($cm^2$) | 26,73 | 35,07 | 17,8 |

Nebenversuch

Die Menge an Antacidum und Zitronensaft wurde auf das dreifache erhöht. Es ergaben sich folgende Werte:

| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (mcg/ml) | 2,1 | 4,7 | 1,15 |
| AUC ($cm^2$) | 15,09 | 22,19 | 9,18 |

Der erwartete Effekt war bei dieser Versuchsanordnung deutlich ausgeprägt, jedoch nicht mehr als bei einigen der vorher erörterten Versuche.
Da pH-Verschiebungen von der Magenschleimhaut durch vermehrte oder verminderte Säureproduktion kompensiert werden, kann über den exakten Magensaft-pH in unserer Versuchsanordnung keine Aussage gemacht werden. Um eine genaue Korrelation zwischen pH-Wert und Resorption herzustellen, müßte der pH-Wert mittels einer Magensonde gemessen werden.

### 3.2.2. RMP-Kurven

Die Basiskurven der RMP-Serumkonzentrationen sind ebenfalls sehr variabel. Sie erreichen nach 2 - 3 Stunden ein Maximum, dessen Mittelwert bei 6,9 mcg/ml liegt. Die Resorptions-Zeitverläufe bei Gabe von Antacidum oder Zitronensaft unterscheiden sich nur geringfügig von den Basiskurven. Die Mittelwerte der erreichten $C_{max}$ sind 7,8 mcg/ml (Antacidum) und 7,4 mcg/ml (Zitronensaft. Die Mittelwerte der AUC weisen ebenfalls nur geringe Unterschiede auf.

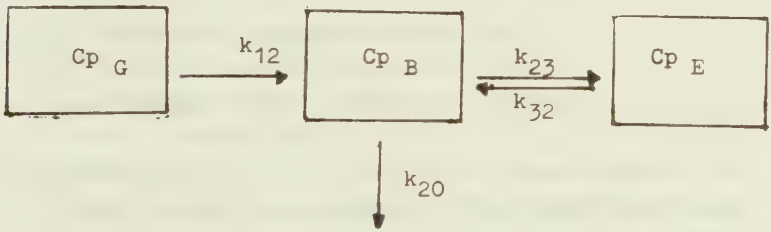
| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| AUC ($cm^2$) | 29,09 | 32,04 | 28,97 |

Da die Werte bei Gabe von Antacidum nur in 5 von 9 Fällen höher liegen als die Werte bei saurem Magensaft-pH muß man annehmen, daß die Unterschiede der Mittelwerte rein zufälliger Natur sind.

## 3.3.1. Diskussion der Blutspiegel anhand pharmakokinetischer Modelle

### 3.3.1.1. Das Bateman-Modell

Das Bateman-Modell hat die Aufgabe, eine Beschreibung für den Konzentrationsverlauf im Blut bei gleichzeitiger Invasion und Elimination zu finden (Gladtke, von Hattingberg, 1973).
Die Verhältnisse bei der enteralen Resorption von EMB und RMP sollen in dem folgenden Blockdiagramm dargestellt werden.




$Cp_G$ bedeutet in dieser Darstellung das gastro-intestinale Kompartiment, $Cp_B$ das Kompartiment Blut und $Cp_E$ das extravasale Kompartiment. Das Pharmakon in $Cp_G$ mit der Konzentration a geht mit der Geschwindigkeitskonstanten $k_{12}$ (Invasionskonstante) in das Kompartiment $Cp_B$ über, in dem es in der Konzentration b vorliegt. Daraufhin wird es aus $Cp_B$ mit der Geschwindigkeitskonstanten $k_{20}$ (Eliminationskonstante) eliminiert. Außerdem gelangt das Pharmakon vom Kompartiment Blut

in die extravasalen Kompartimente. Wenn $k_{23}$ groß ist gegenüber $k_{20}$, wird sich zwischen $Cp_B$ und $Cp_E$ nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht einstellen. Die Summe der beiden wird sich dann wie ein einheitliches kinetisches Kompartiment verhalten. Es handelt sich dann um ein 2-Kompartiment-Modell, beschrieben durch eine Reaktion 1. Ordnung, deren Gleichung lautet: (Bateman-Funktion)

$$(1) \quad y = y_o \cdot \frac{k_{12}}{k_{12} - k_{20}} \cdot (e^{-k_{20}t} - e^{-k_{12}t})$$

Dabei ist $y_o$ definiert:

$$y_o = \frac{D}{V}$$

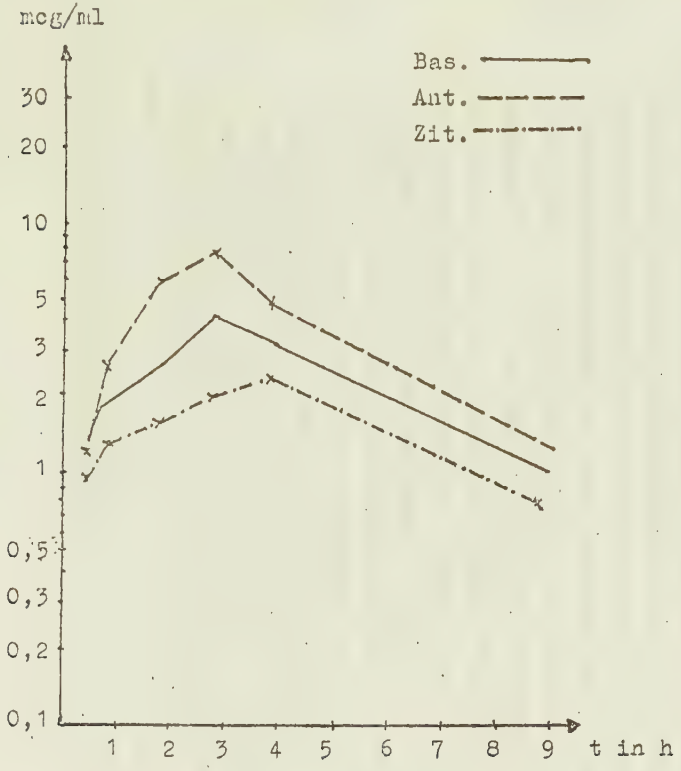
$y_o$ = fiktive Anfangskonzentration
D = applizierte Dosis
V = wirksames Verteilungsvolumen

Aus diesem Gesetz ergibt sich, daß man bei Auftragung der logarithmischen Blutspiegelwerte gegen lineare Zeitwerte einen Kurvenverlauf erhält, bei dem der Eliminierungsteil sich einer abfallenden Geraden nähert, falls die Bateman-Funktion das pharmakokinetische Verhalten hinreichend genau beschreibt. Diese abfallende Gerade ist bei genügend schneller Invasionsgeschwindigkeit ($k_{12}$) und unter der Bedingung $k_{12}$ größer $k_{20}$ (ab etwa 5 zu 1) ungefähr gleich der Eliminationsgeraden bei rascher intravenöser Verabreichung.

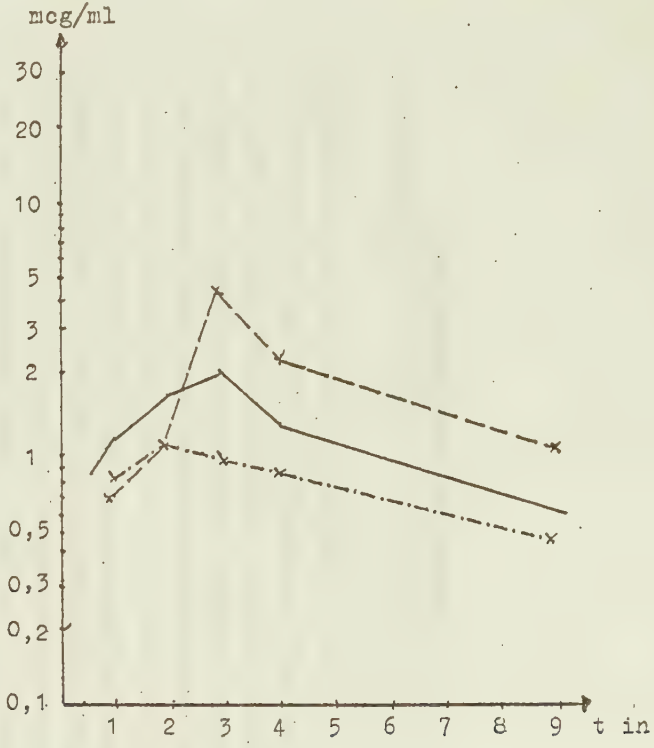
### 3.3.1.2. Anwendung des Batemanmodells

Es stellt sich nun die Frage, inwiefern die Anwendung des Bateman-Modells in unserem Fall gerechtfertigt ist. Die Blutspiegelkurve eines enteralen Resorptionsvorganges weicht nämlich sehr erheblich von der Kurve eines typischen gleichzeitig ablaufenden Invasions-Eliminationsprozesses (Batemanfunktion) ab (Gladtke, von Hattingberg, 1973). Die Gründe dafür sind im Einfluß der Füllungs- und Passagezeit des resorbierenden Darmabschnittes zu suchen. Der Resorptionsteil der Kurven der enteralen Resorption läuft nach einer Verzögerung, in der der Magen-Darm-Trakt sich mit der resorbierbaren Substanz erst füllen muß, zunächst langsam an und steigert sich dann, während bei der Batemanfunktion der Übertritt ins Blut nach einer Reaktion 1. Ordnung erfolgt. Nach Erreichen der $C_{max}$ nimmt die Substratkonzentration rascher ab als bei der Batemanfunktion, da die Substanz sich schon wieder aus dem Bereich des resorbierenden Darmabschnittes herausschiebt, die Menge der noch resorbierbaren Substanz also kleiner wird.
Trägt man die erhaltenen EMB- und RMP-Konzentrationsverläufe in logarithmisch-linearem Maßstab auf, so weichen die Kurven unterschiedlich stark von der Batemanfunktion ab. Die graphischen Darstellungen auf den nächsten Seiten sollen dies veranschaulichen.

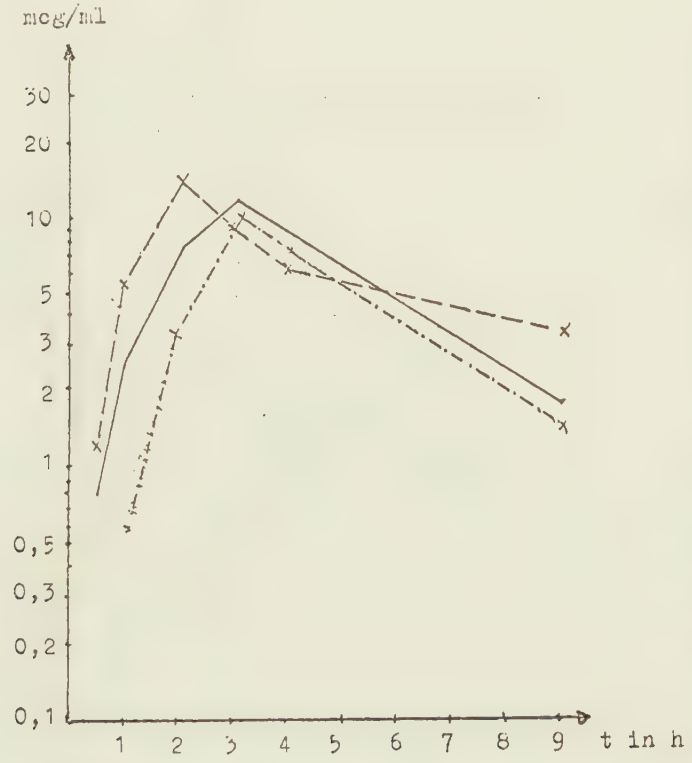
### 3.3.1.3. Darstellung der Serum-Konzentrations-Zeitverläufe in halblogarithmischem Maßstab



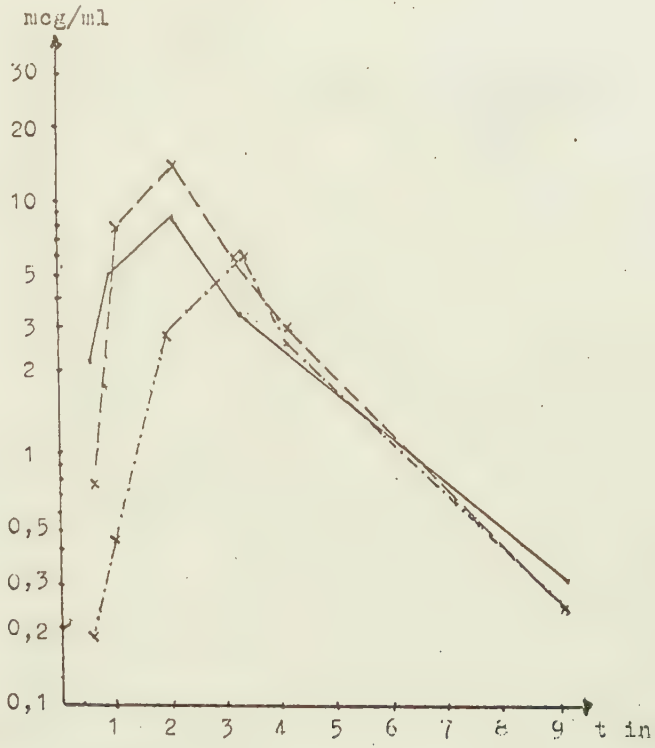

Pat. Thu. EMB



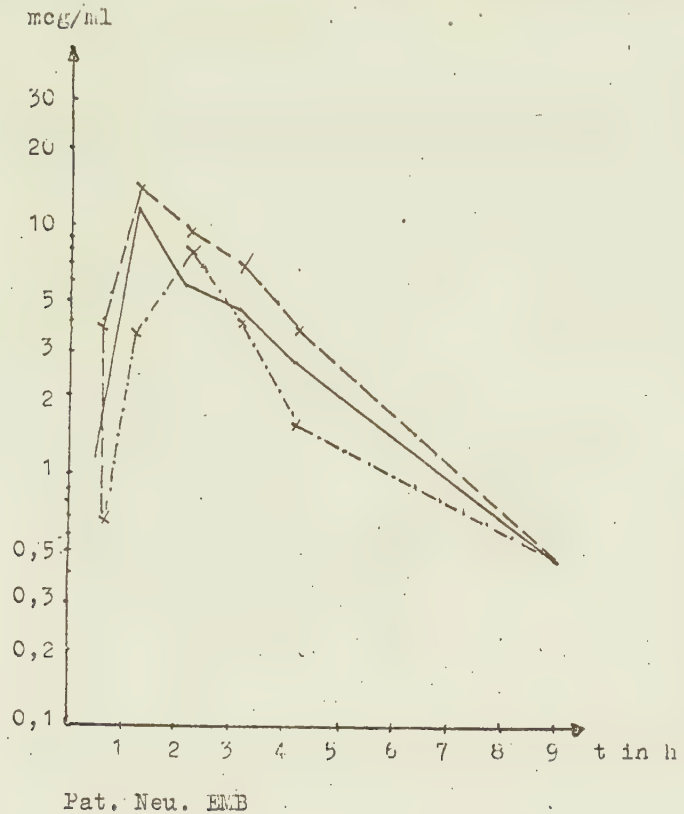

Pat. Schu. EMB



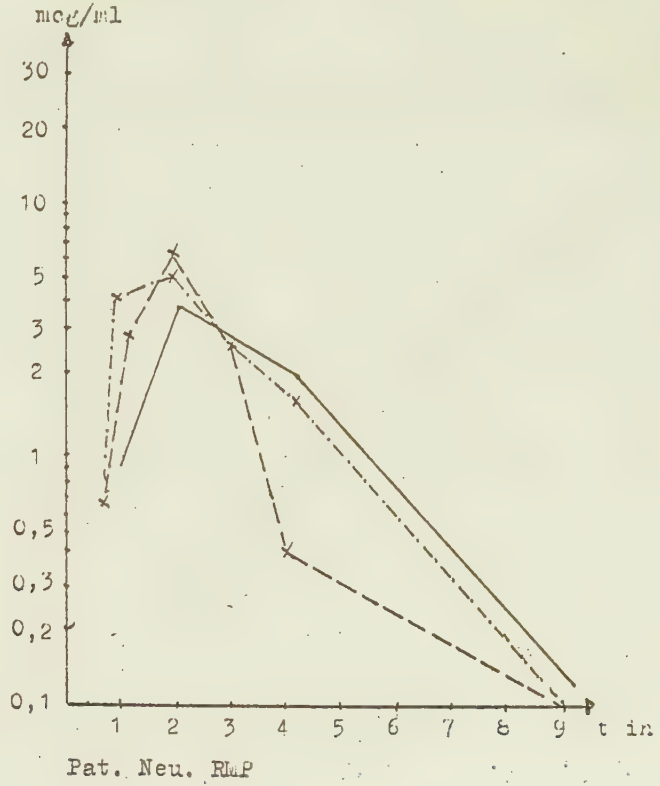

Pat. Nog. EMB



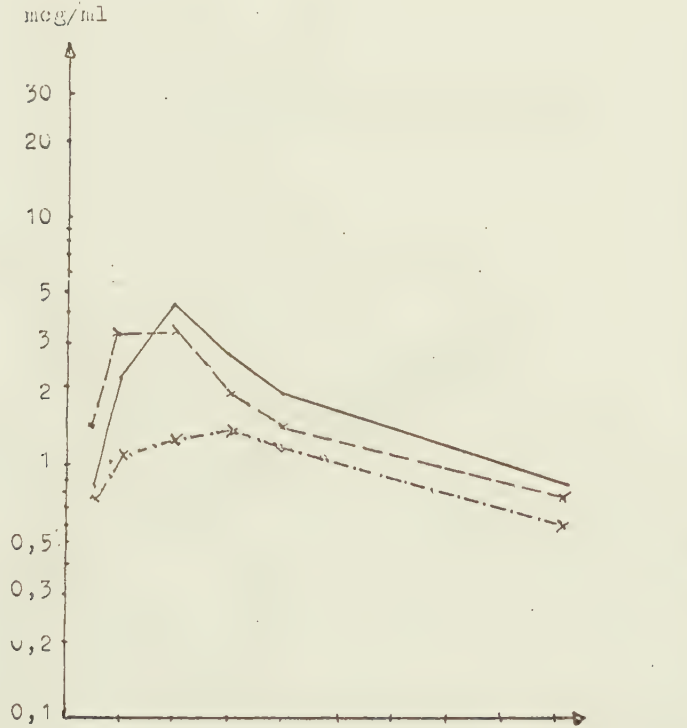

Pat. Nog. RMP.



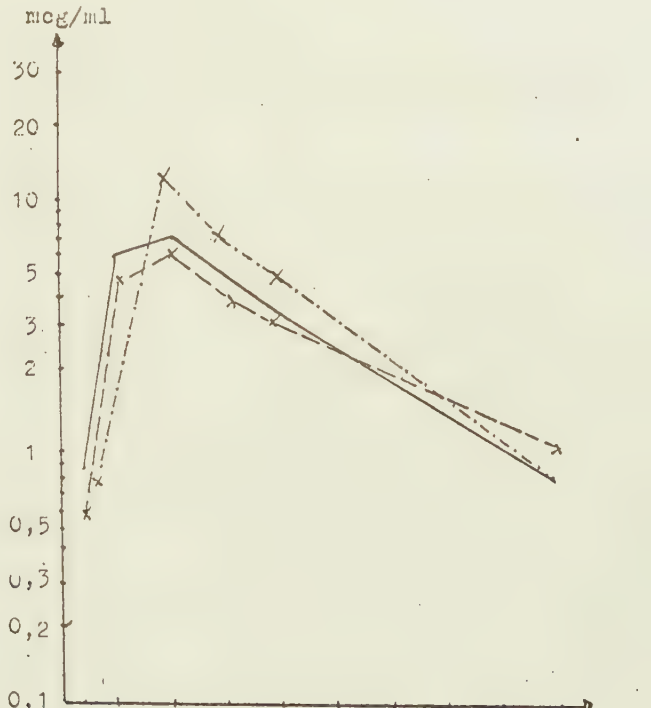

Pat. Neu. EMB



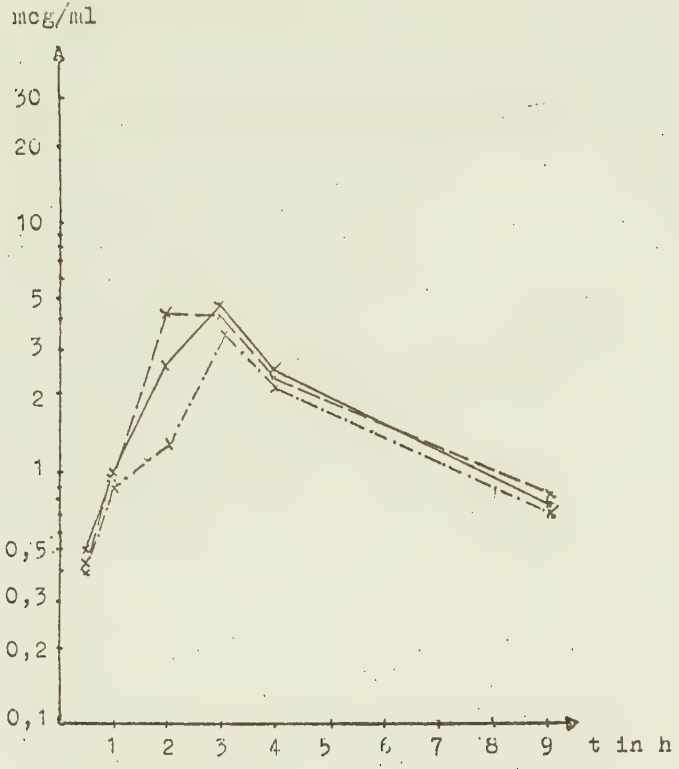

Pat. Neu. RMP



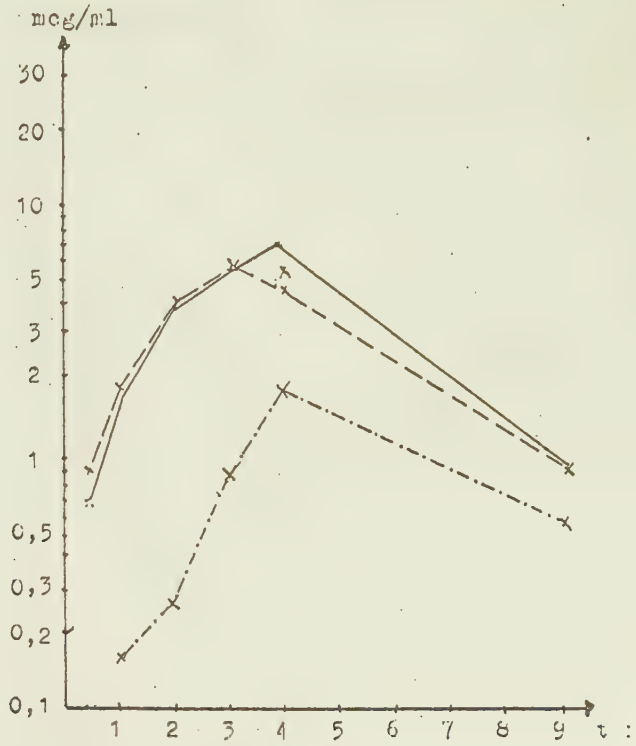

Pat. Sig.. EMB



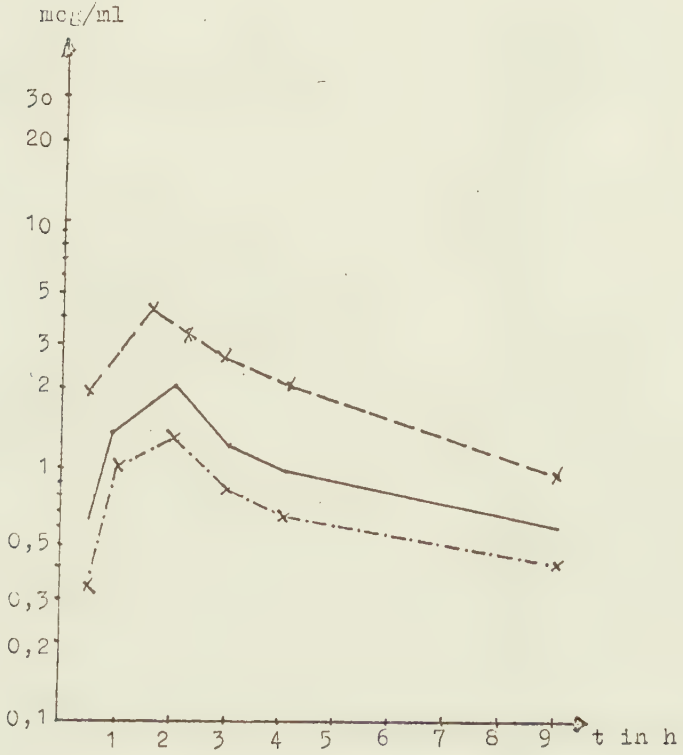

Pat. Sig. RMP



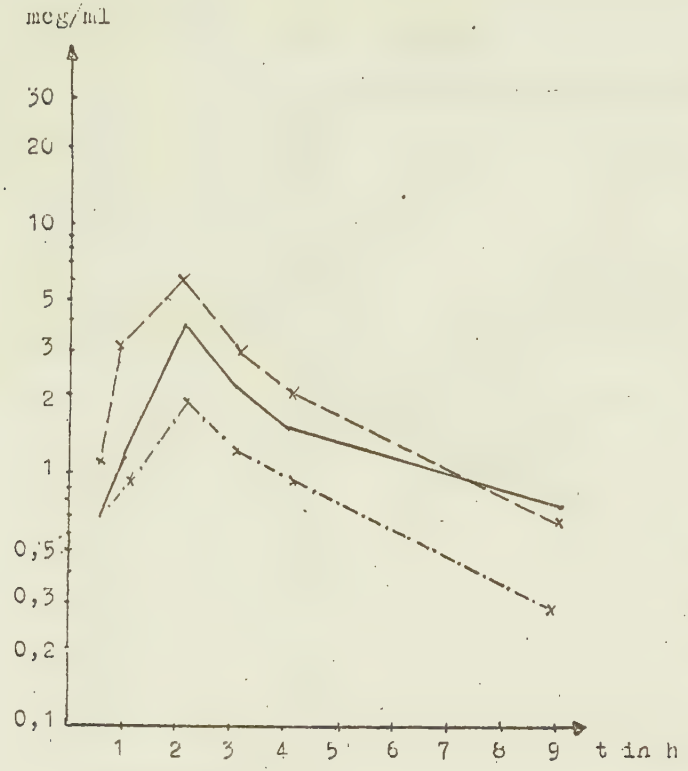

Pat. Kuf. EMB




Pat. Kuf. RMP

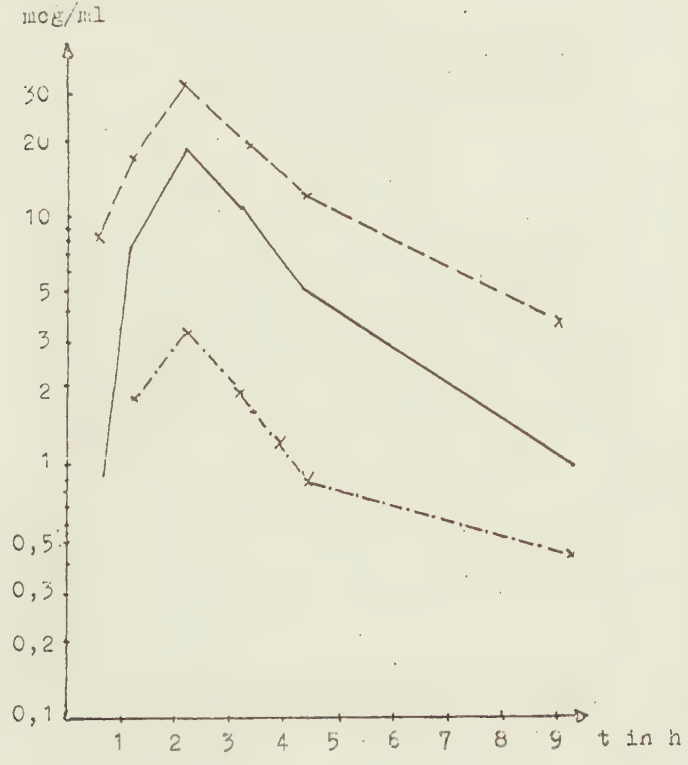



Pat. Hub. EMB

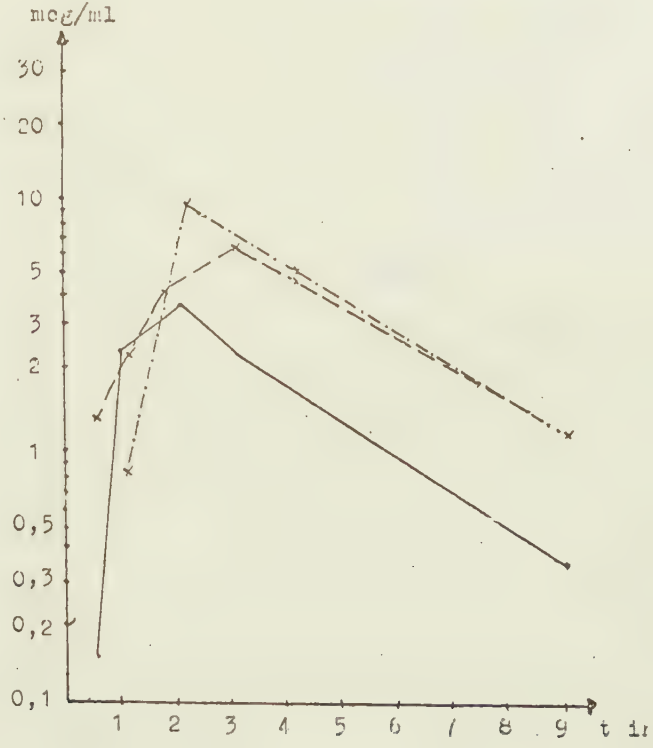



Pat. Bra. EMB

Pat. Bra. RMP

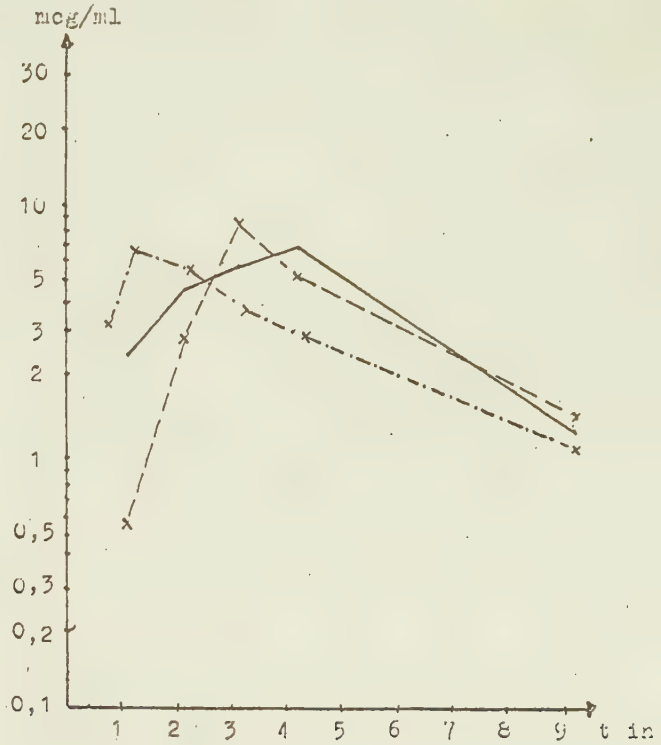



Pat. Taf. EMB

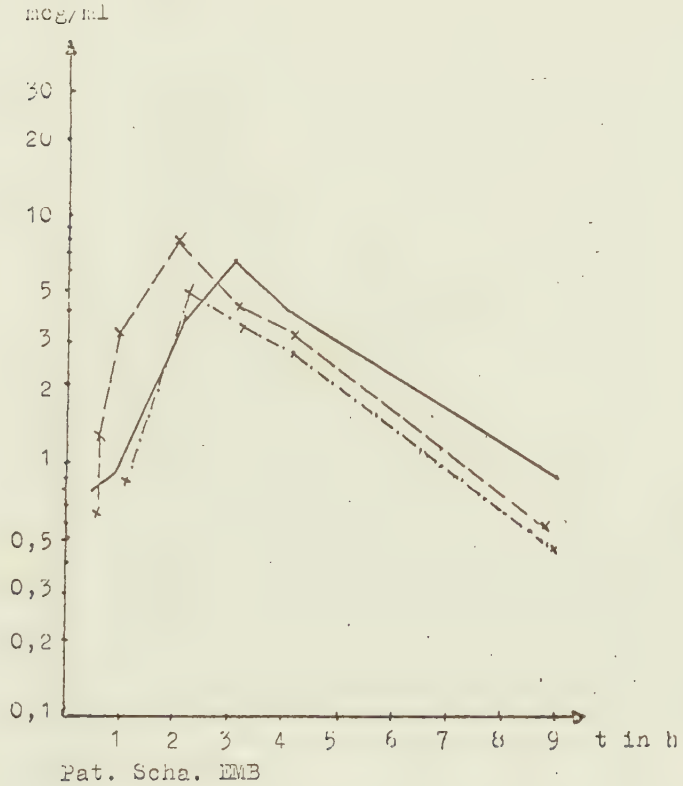



Pat. Taf. RMP

Pat. May. EmB

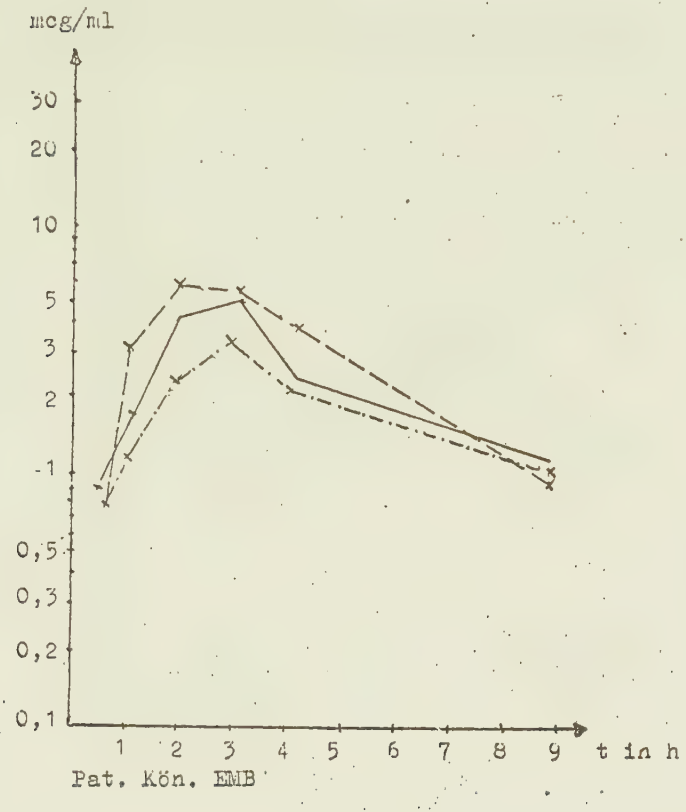



Pat. May. RMP

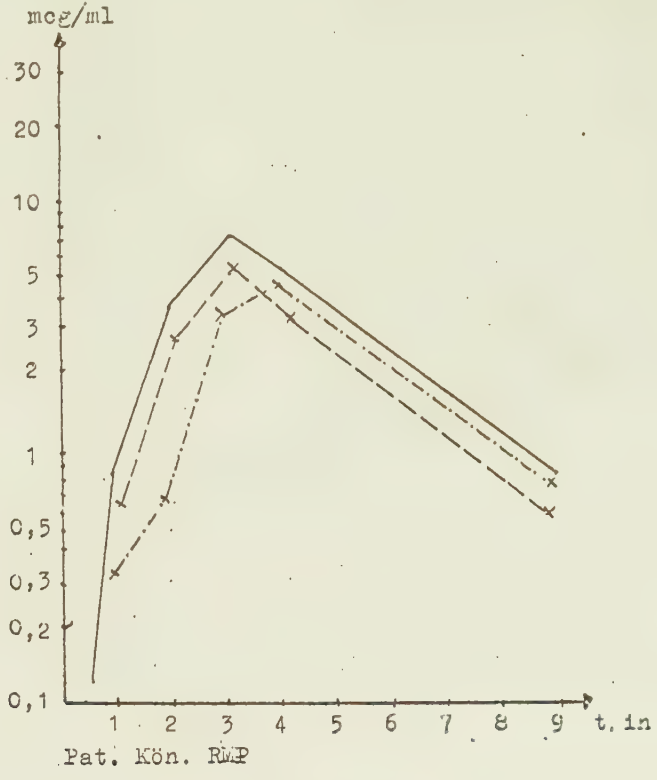



Pat. Scha. EMB

Pat. Scha. RMP



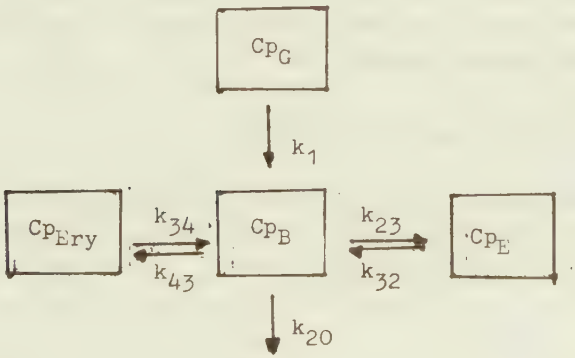

Pat. Kön. EMB




Pat. Kön. RMP

3.3.1.4. Das 3-Kompartiment-Modell

Im Interesse der Patienten wurden nur 6 Serumkonzentrationen bestimmt. Davon verbleiben je nach Lage des Kurvenmaximums 2 - 3 Werte für den abfallenden Kurvenschenkel. Verbindet man diese Werte, so ergibt sich bei den EMB-Kurven in den meisten Fällen ein 'Knick' in der erhaltenen Kurve. Bis zum 4-Stunden-Wert nimmt die EMB-Serumkonzentration stärker ab als zwischen dem 4- und 9-Stunden-Wert. Eine Erklärung hierfür wäre die Annahme, daß die Erythrozyten eine Art Reservoir darstellen, aus dem EMB langsam in der Zeit zwischen den einzelnen Gaben abgegeben wird. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß in den Erythrozyten Spitzenkonzentrationen erreicht werden, die etwa 2 mal höher sind als die Plasmakonzentrationen. Dieses Konzentrationsverhältnis bleibt über 24 Stunden erhalten. Die $C_{max}$ in den Erythrozyten werden nach etwa 4 Stunden erreicht. (Peets et al. 1965). Berücksichtigt man dieses Phänomen, so muß man das oben beschriebene Blockdiagramm um das Kompartiment Erythrozyten erweitern, wie dies in der folgenden Abbildung dargestellt ist.



In diesem Modell stellt $Cp_E$ ein flaches Kompartiment dar, da der Stoffaustausch zwischen Blut und extravasalem Raum rasch erfolgt. Der Stoffaustausch zwischen Serum und Erythrozyten geht dagegen, wie die Untersuchungen von Peets et al. zeigen, langsamer vor sich. Die Erythrozyten lassen sich deshalb als tiefes Kompartiment bezeichnen. Diese Überlegungen lassen folgende Deutung der Konzentrations-Zeit-Verläufe des EMB zu:
Ein Teil der EMB-Menge im Serum wird rasch über die Nieren ausgeschieden. Die Phase des raschen Abklingens der EMB-Serumkonzentration dauert etwa bis zum 4-Stunden-Wert an und wird durch die Tatsache unterstützt, daß ein Teil des EMB in den Erythrozyten gespeichert wird. Nach 4 Stunden werden in den Erythrozyten auch die Maximalkonzentrationen erreicht. Nach diesem Zeitpunkt deutet das nun langsamere Absinken der EMB-Serumkonzentration darauf hin, daß nun EMB aus den Erythrozyten wieder in das Serum freigesetzt wird und dann erst über die Nieren ausgeschieden wird.
Auch die RMP-Kurven beschreiben aufgrund der geringen Punktzahl nicht exakt genug die Batemanfunktion, um eine Anwendung des Modells zu weiteren Berechnungen zu ermöglichen. Es ließ sich jedoch bei diesen Kurven keine regelmäßige Abweichung wie der 'Knick' der EMB-Kurven feststellen.

### 3.3.1.5. Eliminations-Halbwertzeiten

Da sich eine einheitliche Eliminationsgerade aus den oben beschriebenen Gründen in den meisten Fällen nicht darstellen ließ, wurde, um trotzdem zu einem

Vergleichsmaßstab der Eliminierung zu kommen, die Eliminations-Halbwertszeit zwischen den Zeitpunkten $t_4$ und $t_9$ ermittelt. Die Eliminations-Halbwertszeiten (HWZ) wurden auf den Konzentrationszeitkurven in halblogarithmischem Maßstab abgegriffen. Sie geben diejenige Zeit an, in der die Konzentration einer Substanz auf die Hälfte abgesunken ist.
Die Eliminationskonstante $k_e$ wurde daraus nach der Formel $k_e = \frac{\ln 2}{HWZ}$ errechnet. Der Wert $k_e$ sagt aus, wieviel von der im Verteilungsvolumen vorhandenen Substanz in der Zeiteinheit umgesetzt wird.
In der folgenden Tabelle sind für jeden Patienten die ermittelten Eliminationshalbwertszeiten - und Konstanten - angegeben.

| | | EMB | | | RMP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. | | Bas. | Ant. | Zit. | Bas. | Ant. | Zit. |
| Thu. | HWZ (h) | 3 | 2,9 | 3,6 | | | |
| | $k_e$ | 0,231 | 0,239 | 0,192 | | | |
| Nog. | HWZ | 2,2 | 5,9 | 1,9 | 1,5 | 1,4 | 1,4 |
| | $k_e$ | 0,314 | 0,117 | 0,36 | 0,78 | 0,495 | 0,495 |
| Neu. | HWZ | 2,1 | 1,7 | 2,4 | 1,1 | 2,5 | 1,25 |
| | $k_e$ | 0,33 | 0,406 | 0,284 | 0,63 | 0,277 | 0,555 |
| Sig. | HWZ | 4,7 | 4,8 | 5,3 | 2,5 | 3,1 | 2 |
| | $k_e$ | 0,147 | 0,145 | 0,131 | 0,277 | 0,224 | 0,231 |
| Kuf. | HWZ | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 2,05 | 2,4 | 2,8 |
| | $k_e$ | 0,866 | 0,866 | 0,866 | 0,338 | 0,29 | 0,247 |

| Pat. | | Bas. | Ant. | Zit. | Bas. | Ant. | Zit. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Schu. | HWZ | 5,8 | 4,5 | 5,2 | | | |
| | $k_e$ | 0,12 | 0,154 | 0,133 | | | |
| Hub. | HWZ | 7,7 | 7,6 | 6,5 | | | |
| | $k_e$ | 0,09 | 0,091 | 0,106 | | | |
| Bra. | HWZ | 4,6 | 3,1 | 2,3 | 2,4 | 2,5 | 1,7 |
| | $k_e$ | 0,15 | 0,224 | 0,3 | 0,289 | 0,277 | 0,407 |
| Taf. | HWZ | 2,2 | 2,9 | 5 | 2,1 | 2,4 | 2,4 |
| | $k_e$ | 0,315 | 0,24 | 0,138 | 0,33 | 0,284 | 0,284 |
| May. | HWZ | 3,2 | 2,6 | 5,3 | 2,15 | 2,5 | 3,7 |
| | $k_e$ | 0,216 | 0,266 | 0,131 | 0,322 | 0,277 | 0,187 |
| Scha. | HWZ | 2,3 | 1,8 | 1,9 | 3,4 | 3,3 | 3 |
| | $k_e$ | 0,3 | 0,375 | 0,364 | 0,204 | 0,21 | 0,231 |
| Kön. | HWZ | 3,9 | 2,4 | 4,1 | 1,9 | 1,9 | 1,8 |
| | $k_e$ | 0,178 | 0,289 | 0,169 | 0,364 | 0,365 | 0,385 |

Aus diesen Werten lassen sich folgende Mittelwerte der Eliminationshalbwertszeit errechnen.

| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| EMB : | | | |
| HWZ : | 3,75 h | 3,63 h | 3,90 h |
| RMP : | | | |
| HWZ : | 2,12 h | 2,44 h | 2,22 h |

Aus den Unterschieden der Mittelwerte der HWZ je nach Magensaft-pH lassen sich keine Gesetzmäßigkeiten ableiten, da entsprechende Relationen bei den einzelnen Patienten nicht regelmäßig auftreten. Man muß also annehmen, daß die Unterschiede rein zufälliger Natur sind.

### 3.3.2. Rekonstruktion der Invasionsgeraden

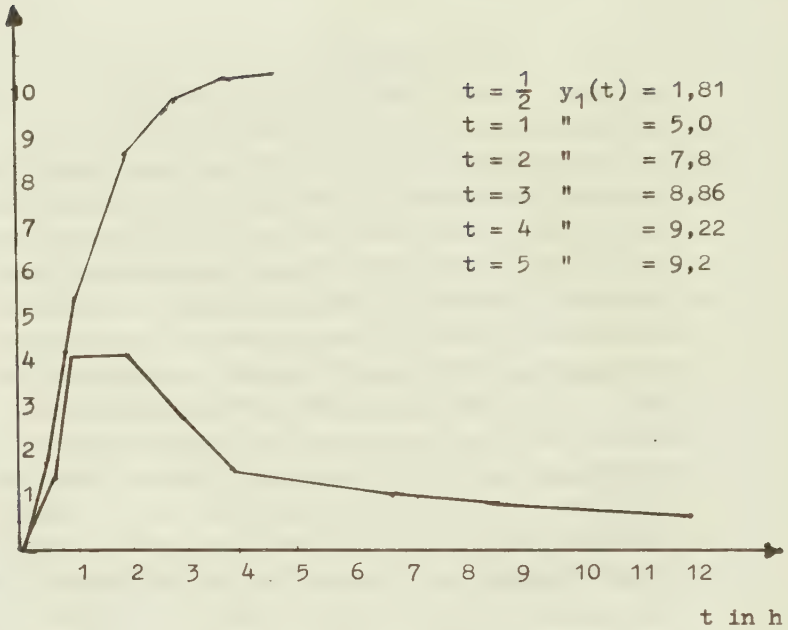
Wie bereits dargelegt, ist die Blutspiegelkurve das Resultat zweier gegenläufiger Vorgänge, der Invasion und der Elimination. Da in unserem Fall besonders die Resorption in Abhängigkeit vom Magensaft-pH untersucht werden soll, ist es von Interesse, die Invasionsvorgänge isoliert von den Eliminationsvorgängen darzustellen. Die Methode der Rekonstruktion der Invasionsgeraden (Kübler 1970) ermöglicht es, die überlagernden Eliminationsvorgänge rechnerisch auszugleichen, um die zugrundeliegenden Resorptionsprozesse besser zu beurteilen und zu vergleichen zu können.

Die folgende Gleichung gibt die Anleitung, wie die Einzelpunkte der Invasionskurve errechnet werden können:

$$y_1(t) = y(t) + k_e \int_0^t y\,dt$$

Zu jedem Ordinatenwert der Blutspiegelkurve y(t) wird ein Betrag addiert, der sich ergibt, wenn die Fläche unter der Kurve (von 0 bis zum Lot von y(t) auf die Abszisse) mit der Eliminationskonstanten $k_e$ multipliziert wird. Auf diese Weise wird die Invasionskurve aus Einzelpunkten zusammengesetzt. Im Bereich der exponentiell abfallenden Blutspiegelkurve verläuft die Invasionskurve horizontal mit einem Ordinatenwert (a), der die Konzentration der insgesamt resorbierten Substanzmenge ($D_{res}$) im Verteilungsvolumen (V) der Substanz kennzeichnet. Die Lage der errechneten Einzelwerte zur Endhorizontalen kenn-

zeichnet wie gut die Eliminationskonstante bestimmt werden konnte.
Bei der Bestimmung der Invasionsgeraden ergab sich nun die Schwierigkeit, daß es bei vielen Patienten nicht möglich war, eine einheitliche Eliminationskonstante zu ermitteln. Diese Schwierigkeit läßt sich umgehen, indem man jeweils diejenige Eliminationskonstante in die Berechnungen einbezieht, die der Steigung des abfallenden Kurvenschenkels zwischen den Zeitpunkten entspricht, zu denen gerade die Punkte der Invasionsgeraden berechnet werden. Für die Punkte der Invasionsgeraden vor dem Kurvenmaximum gilt die Kontante des nach dem Maximum abfallenden Kurvenschenkels. Zur Bestimmung der weiteren Punkte werden die Produkte aus der jeweiligen Eliminationskonstante und den dazugehörigen Flächen unter den Kurven addiert. Verfährt man so, so lassen sich Invasionsgeraden rekonstruieren, die ab einem Punkt über oder kurz nach dem Kurvenmaximum annähernd horizontal verlaufen. Die folgende Abbildung zeigt die Rekonstruktion einer Invasionsgeraden am Beispiel der EMB-Kurve der Patientin Sig. (Antacidum)
(Abbildung S. 68)




HWZ ab $t_4$ : 4,8 h $k_e$ = 0,145

HWZ $t_2$-$t_4$ : 0,95 h $k_e$ = 0,73

Die Invasionskurven enteraler Prozesse können umgeformt werden, indem die Differenz zwischen den Werten ihres ansteigenden Schenkels und dem horizontalen Endwert $(a - y_1)$ gebildet wird. Trägt man diese Werte in logarithmisch-linearem Maßstab auf, so ergibt sich eine Gerade. Entsprechend der Eliminationshalbwertszeit läßt sich die Invasions-Halbwertszeit aus dieser Darstellung ablesen und die Invasionskonstante $(k_a)$ nach der Formel $k_a = \frac{\ln 2}{HWZ}$ berechnen.

In der folgenden Tabelle sind für jeden Patienten die ermittelten Invasionskonstanten sowie die Ordinatenwerte (a) angegeben.

| | | EMB | | | RMP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. | | Bas. | Ant. | Zit. | Bas. | Ant. | Zit. |
| Thu. | $k_a$ | 0,385 | 0,866 | 0,533 | | | |
| | a (mcg/ml) | 5,83 | 11,9 | 3,44 | | | |
| Nog. | $k_a$ | 0,533 | 0,815 | 0,364 | | | |
| | a | 16,03 | 16,15 | 14,18 | 16,8 | 24,3 | 14,2 |
| Neu. | $k_a$ | 6,93 | 3,465 | 0,99 | 1,155 | 0,99 | 1,26 |
| | a | 12,97 | 15,99 | 14,1 | 4,86 | 10,8 | 8,7 |
| Sig. | $k_a$ | 0,63 | 1,155 | 0,77 | 0,126 | 1,386 | 1,73 |
| | a | 6,62 | 9,22 | 1,925 | 9,8 | 9,5 | 15,09 |
| Kuf. | $k_a$ | 0,866 | 1,066 | 0,866 | 0,433 | 0,77 | 0.426 |
| | a | 8,7 | 8,05 | 5,7 | 11,65 | 7,14 | 2,48 |
| Schu. | $k_a$ | 0,533 | 0,924 | 0,533 | | | |
| | a | 4,47 | 7,6 | 1,34 | | | |
| Hub. | $k_a$ | 1,155 | 1,386 | 0,99 | | | |
| | a | 3,21 | 5,9 | 2,55 | | | |
| Bra. | $k_a$ | 1,386 | 0,77 | 0,462 | 0,126 | 1,155 | 0,866 |
| | a | 5,3 | 11,3 | 2,91 | 7,5 | 11,55 | 7,6 |
| Taf. | $k_a$ | 0,77 | 0,77 | 0,693 | 1,386 | 0,77 | 1,386 |
| | a | 25,25 | 54 | 5,55 | 5,2 | 9,58 | 10,9 |

| | | EMB | | | RMP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. | | Bas. | Ant. | Zit. | Bas. | Ant. | Zit. |
| May. | $k_a$ | 1,386 | 1,155 | 1,155 | 0,433 | 0,533 | 1,732 |
| | a(mcg/ml) | 11,2 | 13,44 | 3,77 | 12,4 | 13,2 | 7,78 |
| Scha. | $k_a$ | 0,533 | 2,31 | 3,466 | 1,155 | 1,26 | 1,733 |
| | a | 10,8 | 12,8 | 5,94 | 19,35 | 18,7 | 17,5 |
| Kön. | $k_a$ | 0,77 | 1,386 | 0,77 | 0,693 | 0,577 | 0,433 |
| | a | 11,47 | 9.0 | 5,53 | 9,5 | 8,58 | 8,05 |

Aus diesen Werten lassen sich folgende Mittelwerte errechnen:

| | EMB | | | RMP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Bas. | Ant. | Zit. | Bas. | Ant. | Zit. |
| $k_a$ (mcg/ml) | 1,323 | 1,339 | 0,966 | 0,723 | 0,937 | 1,127 |
| a | 10,154 | 14,613 | 5,58 | 10,784 | 12,594 | 10,256 |

Beim Vergleich dieser Mittelwerte ist ein deutlicher Unterschied nur zwischen den Ordinatenwerten der Invasionsgeraden der EMB-Kurven je nach Magensaft-pH festzustellen. Die Ordinatenwerte kennzeichnen die Konzentration der insgesamt im Verteilungsvolumen resorbierten Substanzmenge.

## 3.4. Therapeutische Anwendung

### 3.4.1. Wirksame Exposition

Die therapeutische Wirksamkeit eines Medikamentes hängt von dem Verhältnis zwischen Konzentration und Kontaktzeit Bakterium/Pharmakon multiplikativ ab. Die Wirksamkeit, mit der das Pharmakon das ihm ausgesetzte Bakterium erreicht, die wirksame Expositon, kann beschrieben werden durch die Differenz der Exposition E

$$E = \int_0^\infty c(t)dt = \frac{y_o}{k_2}$$

minus der minimalen effektiven Hemmkonzentration (Bercea und Bonciocat, 1970).
Die wirksame Exposition wird repräsentiert durch die Fläche unter der Konzentrationskurve minus der Fläche, die durch die minimale effektive Hemmkonzentration festgelegt ist. Daher geht eine Vergrößerung der Fläche mit einer Vergrößerung der antibiotischen Wirksamkeit einher. Im Falle des EMB ließ sich eine Verkleinerung der AUC bei Gabe von Zitronensaft feststellen. Im Falle des RMP traten diese Unterschiede nicht regelmäßig auf.

### 3.4.2. Minimale effektive Hemmkonzentration

Die minimale effektive Hemmkonzentration (MIC) des EMB liegt in vivo bei einem Serumspiegel von 0,4 - 1,8 mcg/ml (Bruckschen, 1970). Bei Gabe von Zitro-

nensaft unterschreiten die Serumkonzentrationen des 9-Stunden-Wertes von 3 Patienten 0,3 mcg/ml und damit die MIC. Bei einigen Patienten bleiben die EMB-Konzentrationen bei saurem Magensaft-pH in einem recht niedrigen Bereich. So wird bei den Patienten Sig., Hub., Bra. und Schu. eine maximale Serumkonzentration von 2 mcg/ml nicht überschritten. Die meiste Zeit bleiben bei diesen Patienten die Serumkonzentrationen also in einem Bereich, in dem ihre bakteriostatische Wirksamkeit unsicher ist. Mycobakterium tuberculosis hat einen sehr langsamen Generationswechsel - wie schon aus der langen Bebrütungszeit hervorgeht - so daß vom therapeutischen Standpunkt aus eine möglichst lange Überschreitungsdauer der MIC zu fordern wäre (Peets et al., 1965). Es ist also ratsam, bei Patienten, deren Anamnese auf einen sauren Magensaft-pH hinweist, die EMB-Konzentration bei normaler Dosierung festzustellen. Sollte diese tatsächlich zu niedrig sein, so ist die Dosis zu erhöhen oder ein Antacidum zu verabreichen.

## 4. Zusammenfassung

Es wurden die EMB-Serumspiegel von 12 Patienten und bei 9 von diesen zusätzlich die RMP-Serumspiegel bestimmt, um die Resorption nach oraler Verabreichung in Abhängigkeit vom Magensaft-pH zu prüfen. Dazu wurden 25 mg/kg KG EMB und 600 mg RMP jeweils an einem Tag, in Abständen von einer Woche einmal ohne zusätzliche Verabreichungen, einmal mit einem Antacidum und einmal mit Zitronensaft gegeben. Aus 6 Serum-Konzentrationsbestimmungen (0,5, 1, 2, 3, 4 und 9 Stunden nach Einnahme der Medikamente) wurde jeweils ein Tagesprofil bestimmt. Aus den Werten der so erhaltenen Blutspiegelkurven ließen sich folgende Daten ermitteln:

1.) Die EMB-Serumkonzentrationen bei Gabe von EMB und Antacidum liegen bei 10 Patienten höher als die entsprechenden Werte der Basiskurve. Wird EMB mit Zitronensaft eingenommen, so liegen die Serumkonzentrationen aller 12 Patienten niedriger als die Basiswerte. Zum Vergleich seien die Mittelwerte der Serum-Maximalkonzentrationen von 12 Patienten angegeben.

| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (mcg/ml | 6,78 | 10,24 | 4,07 |

2.) Als Maß der insgesamt resorbierten EMB-Menge wurden die Flächen unter den Kurven (AUC) bestimmt. Dabei stellte sich eine Vergrößerung der AUC bei alkalischem gegenüber saurem pH-Wert heraus. Die Mittelwerte mögen dies verdeutlichen.

| | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| AUC ($cm^2$) | 26,73 | 35,07 | 17,8 |

3.) Zur Prüfung der Elimination wurden die Eliminations-Halbwertszeiten (HWZ) und die Eliminationskonstanten zwischen den Zeitpunkten $t_4$ und $t_9$ (= zwischen der 4. und 9. Stunde nach Einnahme der Medikamente bestimmt).
Unabhängig vom Magensaft-pH ergaben sich folgende Werte:
EMB: HWZ = 1,9h(niedrigster Wert)
- 7,6 h (höchster Wert)
RMP: HWZ = 1,1h(niedrigster Wert)
- 3,4 h (höchster Wert)

4.) Um die Resorption unabhängig von der Eliminierung darzustellen, wurden die Invasionskurven aus den vorhandenen Werten errechnet. Daraus ließen sich graphisch-rechnerisch die Invasions-Halbwertszeiten und die Invasionskonstanten ermitteln. Wie die Mittelwerte der Invasionskonstanten ($k_a$) aller Patienten deutlich machen, bestehen nur geringe, wahrscheinlich zufällige Unterschiede der Invasionsgeschwindigkeit bei verschiedenen pH-Werten.

| EMB: | Basiswerte | Antacidum | Zitronensaft |
|---|---|---|---|
| $k_{12}$ | 1,12 | 1,37 | 1,00 |
| RMP | 0,72 | 0,93 | 1,13 |

Um die Ergebnisse richtig zu beurteilen, muß man berücksichtigen, daß die interindividuellen Schwankungen der Blutspiegel schon sehr groß sind.

Trotzdem konnte bei einem intraindividuellen Vergleich der $C_{max}$ und der AUC eine Abhängigkeit der EMB-Resorption vom Magensaft-pH festgestellt werden:
Bei pH-Werten im sauren Bereich wird weniger resorbiert als im alkalischen.
Für die Behandlung der Tuberkulose läßt sich aus den Ergebnissen folgendes ableiten:
Besteht bei einem Patienten eine Anamnese, die auf einen sauren Magensaft-pH hinweist, so ist die Möglichkeit gegeben, daß EMB in zu niedrigen Mengen für eine optimale Therapie resorbiert wird. In solchen Fällen muß die überschüssige Magensäure ausgeglichen werden, oder EMB muß höher als 25 mg/kg KG dosiert werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS


| | |
|---|---|
| BENKERT | Tagesprofile und Profilverlaufskontrollen von Ethambutol bei tuberkulosekranken Kindern verschiedener Altersgruppen in Abhängigkeit von der Dosierung. Inauguraldissertation, 1973 |
| BERCEA und BONCIOCAT, N. | Arzneimittelforschung, 20, 241, 1970 |
| BRUCKSCHEN E., G. | Myambutol, Experimentelle und klinische Ergebnisse, 128 Aulendorf in Württemberg, 1970 |
| DOST, F. | Der Blutspiegel Thieme, Leipzig, 1963 |
| DOST, F. | Klinische Wochenschrift, 36, 655, 1958 |
| FORBES S., KUCK N., A., PEETS, E., A. | Effect of Ethambutol on nucleic-acid synthesis in mycobacteria Bacteriol. Proc. 99, 132, 1964 |
| FURESZ, S., SCOTTI, R., PALLANZA, R., MAZELLI, E. | Rifampicin: Absorpiton, Distribution, and Elimination in man. Arzneimittelforschung 20, 241, 1970 |
| GLADTKE, E., von HATTIGBERG, H.M. | Pharmakokinetik, 39, Berlin 1973 |
| KÜBLER, W. | Pharmakokinetische Methoden zur Ermittlung der enteralen Resorption Z. Kinderheilkunde, 108, 187 - 196, 1970 |

PALLANZA, R., ARIOLI, V. FURESZ, S., BOLZONI, G. — Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations Arzneimittelforschung 17, 523, 1967

PEETS, E., A., SWEENY, W. M., PLACE, V.A., BYSKE, D.A. — The absorpiton, excretion and metabolic fate of EMB in man. American Rev. Resp. Dis. 91, 51, 1965

PETERSEN, K.F. — Die Sensibilitätsprüfung von Mycobakterien gegen Rifampicin Wehr/Baden, 1975

PLACE, V.A., THOMAS, J.P. — Clinical pharmacology of EMB American Rev. Resp. Dis. 87, 901, 1963

THIEBIER, R., LEPEUPLE,A. VIVIEN, J.N., GROOSET, I. — Resultats de la chemotherapie chez 221 malades atteints de tuberculose pulmonaire a bacilles unihalement sensibles aux antibiotiques maguins Revue de Tuberculose 14, 5 1962

THIEBIER, R., VIVIEN,J.N. et A. de MAGUERY — Symposis de Rifampicin in tuberculosis treatment 22 - 23, Helsinki, 1974

Lebenslauf

Am 15.2.1952 wurde ich als Tochter des Prokuristen Alexander Schuler und seiner Ehefrau Berta Maria Schuler, geb. Leonpacher in München geboren.
Von 1958 - 1962 besuchte ich die Volksschule, von 1962 - 1971 das neusprachliche Kurt-Huber-Gymnasium in Gräfelfing bei München, wo ich das Abitur ablegte.
Mein Medizinstudium begann ich im Sommer 1972 an der Med. Fakultät der Universität München. Im Sommer 1974 bestand ich das Physikum. Seit 1976 arbeitete ich an meiner Dissertation unter Prof. Dr. Blaha.
Die Ärztliche Prüfung bestand ich im Mai 1979 in München.